

Cancer-derived cholesterol sulfate is a key mediator to prevent tumor infiltration by effector T cells

竜口, 崇明

<https://hdl.handle.net/2324/4795537>

出版情報 : 九州大学, 2022, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : (c) The Author(s) 2022. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.

氏名： 竜口 崇明

論文名： Cancer-derived cholesterol sulfate is a key mediator to prevent tumor infiltration by effector T cells

(がん由来のコレステロール硫酸は、エフェクターT細胞による腫瘍浸潤を妨げる主要な媒介因子である)

区分： 甲

論文内容の要旨

がん免疫療法を効果的に効かせるためにはT細胞とがん細胞が物理的に近接する必要があるが、がん組織はしばしば、T細胞を遠ざける特殊な微小環境を形成し、その分子基盤は依然としてよく判っていない。DOCK2はリンパ球の遊走と活性化に必須のRac活性化因子である。我々は、がん由来のコレステロール硫酸(CS、硫酸化酵素SULT2B1bの脂質代謝産物)がDOCK2の阻害物質として振る舞い、エフェクターT細胞による腫瘍浸潤を妨げることを示す。ヒトの臨床検体を調べるに、大腸がんのような特定のがん種ではCSががん部で多量に産生されていた。CSを産生するがんは、機能的にはがん特異的T細胞や免疫チェックポイント阻害剤などの治療に抵抗性を示す。ただしSULT2B1bはオキシステロールをも硫酸化しその腫瘍促進効果をも不活性化してしまうことが知られている一方で、コレステロール水酸化酵素(これがオキシステロール産生を触媒する)の発現自体は、SULT2B1bを発現するがん種で低い。そのため、SULT2B1bを阻害することはオキシステロールを産生しないがん種において、腫瘍の免疫回避効果を弱める点で効果的な治療戦略になりうる。すなわち、今回の我々の発見が、これまで知られていなかった腫瘍の免疫回避機構を紐解き、効果的な免疫療法を開発するための新しい洞察を提供するものだと考えている。