# “別物”の感染症とがん、免疫から見れば"同じ敵"だった

大阪大学微生物病研究所／免疫学フロンティア研究センター　教授

**山本　雅裕**

私たちの体には、病原体だけでなく、体内で生じたがん細胞も「排除すべき対象」として攻撃する免疫という防御システムが備わっています。私は、細胞内寄生性の原虫「トキソプラズマ」に対する感染免疫を研究する中で、病原体とがんという一見異なる異物に対する免疫が、実は共通のしくみで支えられていることに気づき、その発見をがん免疫の新たな治療法の開発へとつなげてきました。

免疫には、自然免疫・獲得免疫に加え、感染細胞内の病原体を直接攻撃する「細胞自律的免疫」という第三の機構があります。私が研究を始めた 2006 年当時、この実体はほとんど未解明であり、それを解き明かすことが私の出発点でした。

## 1．病原体を殺す「細胞自律的免疫」における GBP と GABARAP の役割の解明

トキソプラズマは宿主細胞内に「寄生胞」という袋を作って身を隠し、免疫の攻撃を逃れます。自然免疫や獲得免疫が出す IFN-γ（インターフェロンガンマ）が感染細胞に防御態勢を取らせる信号であることは知られていましたが、細胞がどのように寄生虫を細胞自律的に攻撃するのかは、長らく謎のままでした。2012 年、私たちは IFN-γ により誘導される GBP（グアニル酸結合タンパク質）が寄生胞膜を直接破壊し、トキソプラズマを殺傷する仕組みを発見しました。2017 年には、オートファジー関連分子 GABARAP が GBP を寄生胞へ正しく届ける「道しるべ」として働くことも見出し、細胞自律的免疫の謎の一部を明らかにしました（図 1）。

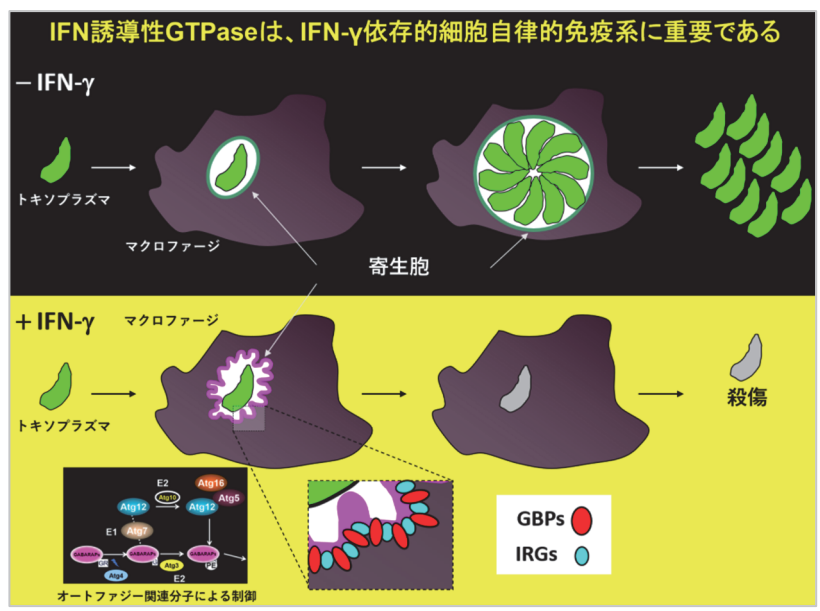



**図 1 GBP によるトキソプラズマ寄生胞破壊機構の解明**
IFN-γ 誘導性タンパク質である GBP が GABARAP 依存的に寄生胞膜に蓄積することによりトキソプラズマが殺傷される。

## 2．トキソプラズマによる細胞自律的免疫の巧みな回避―高病原性化のメカニズム

トキソプラズマの中には、宿主の IFN-γ 依存的な免疫による攻撃を巧みにすり抜け、強い病原性を示す株が存在します。私は GBP による排除機構の解明と並行して、こうした強毒株がどのような分子で IFN-γ 依存的な免疫（GBP による攻撃を含む）から逃れているのかを、抗 GBP という一点にとどま

らず、より広い視野で、個々の病原性因子に着目しながら一つずつ明らかにしてきました。

しかし、トキソプラズマのゲノムには宿主免疫を抑制しうる分泌タンパク質の候補が数百種類も存在しており、一つ一つの遺伝子を欠損させて調べる従来のやり方で明らかにできたのはそのごく一部にすぎませんでした。全容解明には何年もの歳月がかかることが見込まれ、多数の候補を一度に網羅的に調べる新しい解析技術が必要となりました。

## 3．重要な病原性因子群を 1 か月で解き明かす生体内 CRISPR スクリーニング法の開発

前節で述べたように、トキソプラズマの病原性を理解するには、数百種類の遺伝子の中から重要なものを見つけ出す必要があります。しかし従来の手法では、一つの遺伝子を欠損させた変異株をマウスに感染させ表現型を調べるまでに数か月を要し、多数の候補を網羅的に調べることは現実的に不可能でした。そこで私たちは、CRISPR ゲノム編集技術で数百個の遺伝子を一つずつ破壊した変異株の集団をまとめてマウスに感染させ、生体内で生き残った比率を次世代シーケンサーで解析する「生体内 CRISPR スクリーニング法」を確立し、わずか 1 か月程度で病原性に重要な遺伝子だけを効率よく絞り込めるようになりました。さらに IFN-γ に依存した宿主免疫応答の中で、トキソプラズマが生きていくための病原性因子だけを取り出すことに成功しました。最近では、この手法により、寄生虫の脱出に必須のタンパク質 PLP1 の機能を支える MIC11 も新たに同定しました。生体内 CRISPR スクリーニング法は、細胞自律的免疫からの回避機構を含む多様な病原性の解明に応用可能な、汎用性の高い技術です（図 2）。

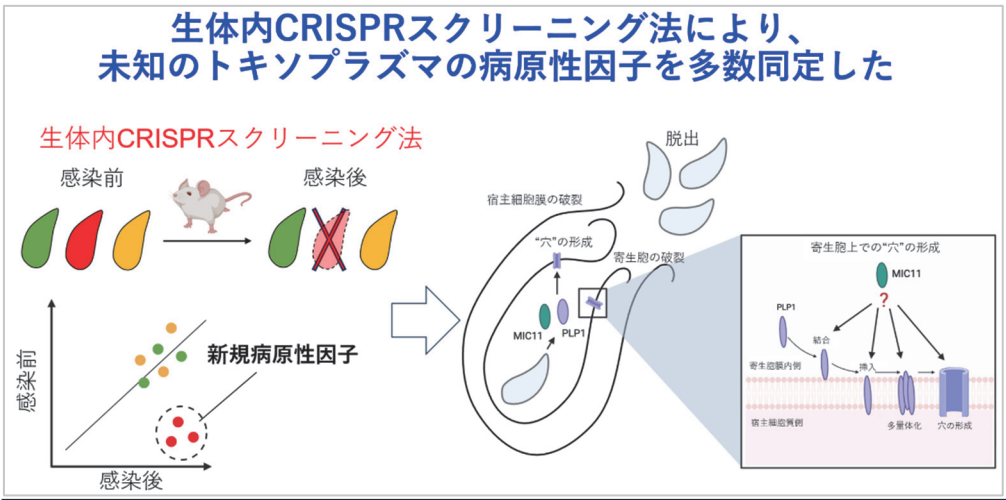



**図 2 生体内 CRISPR スクリーニング法の原理と実践による MIC11 の同定**
多数の遺伝子欠損変異体原虫を作製し、マウス体内で選別した結果得られた新規の病原性因子には MIC11 のような脱出に関連する分子も含まれていた。

## 4．感染免疫からがん免疫へ―Th1 型 Treg と新規免疫抑制機構 PF4 の発見

トキソプラズマ研究で得た知見や技術は、がんに対する免疫（腫瘍免疫）の理解にも応用できると考えるようになりました。感染症でもがんでも、体を守る主役は IFN-γ に依存した I 型の免疫であり、両者は「異物を認識し、排除する」という点で本質的に共通する基盤の上に成り立っているからです。がん組織には、免疫にブレーキをかける制御性 T 細胞（Treg、2025 年ノーベル生理学・医学賞の

対象）が集まり、抗腫瘍免疫を妨げることが知られていました。しかし Treg には複数のタイプがあり、どのタイプが実際にブレーキ役を担っているのかは明らかではありませんでした。この問いに答えるため、2023 年に特定の細胞集団だけを除去できる独自のマウス技術「VeDTR マウス」を開発し、さらに 2024 年にはがん組織のマクロファージ（Arg1 陽性腫瘍随伴マクロファージ）が放出する PF4（血小板第 4 因子）が Th1 型 Treg を誘導し、抗腫瘍免疫を強力に抑制していることを突き止めました。PF4 を阻害すると Th1 型 Treg の蓄積が抑えられて抗腫瘍免疫が活性化する一方、全身の自己免疫は誘導されないことも確認しました。既存の免疫チェックポイント阻害薬は、免疫全体のブレーキを解除するため自己免疫疾患という副作用が課題です。PF4 を狙い撃ちする今回のアプローチは、こうした副作用のない、より安全ながん免疫療法につながる可能性があります（図 3）。

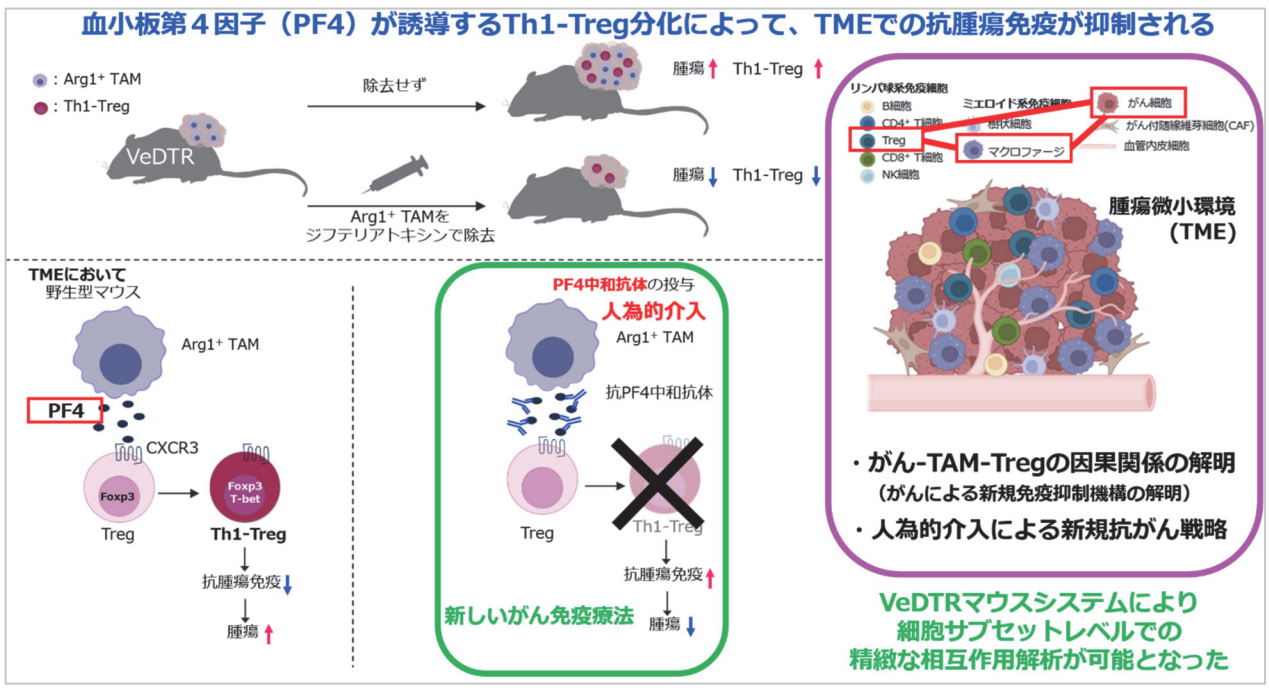



**図 3 VeDTR マウスを使い、腫瘍微小環境によって PF4 が Th1 型 Treg を誘導することを見出した**
腫瘍微小環境では Arg1 発現マクロファージが PF4 を産生し Treg を Th1 型 Treg に誘導して、がん免疫を抑制する。PF4 中和抗体により、PF4 が Treg に作用できなくすると再び腫瘍免疫が活性化した。このように VeDTR マウスを用いて腫瘍微小環境における免疫細胞間の未知の相互作用を探索できる。

## 5．今後の展望 ―病原体感染やがんでできる微小環境での宿主免疫との相互作用を理解する

現在はがんとトキソプラズマ感染を統一的に捉え直す研究に取り組んでいます。がん細胞もトキソプラズマ感染細胞も、もとは自分自身の細胞でありながら非自己化することで、宿主の I 型免疫の標的となります。がんの腫瘍微小環境（TME）に対応する概念として、トキソプラズマ感染組織が形成する微小環境を新たに「TiTME」と名付け、TME と TiTME で共通する免疫学的原理を明らかにしようとしています。また、生体内 CRISPR スクリーニング法をがん細胞自身にも応用し、IFN-γ からの回避機構を網羅的に明らかにすることで、「非自己排除の原理」と「回避の原理」の両面から研究を進めています。将来的にはこれらを統合し、副作用の少ない新しいがん免疫療法と、トキソプラズマ症などの感染症治療戦略の両方を、同時に開発したいと考えています。

# 用語集

### トキソプラズマ

ネコ科動物を終宿主とする細胞内寄生性の原虫で、ヒトを含むほぼすべての恒温動物に感染することができます。感染した細胞の中に「寄生胞」という特別な区画を作って身を隠すため、免疫がこれを排除するには、隠れた寄生虫を直接攻撃するしくみが必要になります。

### 自然免疫と獲得免疫

免疫は大きく、生まれつき備わっており病原体に素早く反応する「自然免疫」と、病原体ごとに特異的な武器を作り出す「獲得免疫」に分けられます。両者は連携して働いており、自然免疫が発する信号が、その後の獲得免疫の働き方を左右することも知られています。

### 細胞自律的免疫

自然免疫・獲得免疫に加えて近年注目されている、第三の防御機構です。感染した細胞内部で病原体を直接攻撃・排除するしくみを指します。GBP によるトキソプラズマの排除は、この細胞自律的免疫の代表例です。

### IFN-γ（インターフェロンガンマ）

免疫細胞が病原体やがん細胞を感知した際に放出する情報伝達物質（サイトカイン）の一つです。周囲の細胞に防御態勢の強化を促し、病原体を攻撃するための様々なタンパク質の産生を誘導します。

### GBP（グアニル酸結合タンパク質）

IFN-γ の刺激によって細胞内で大量に作られるタンパク質群です。トキソプラズマなどの病原体を取り囲む膜（寄生胞膜）に直接結合し、これを破壊することで、隠れていた病原体を細胞質にさらけ出して排除に導きます。

### GABARAP とオートファジー

オートファジーは、細胞内の不要な成分を膜で包み込んで分解する、細胞の「掃除」の仕組みです。GABARAP はオートファジーに関わる分子として知られていましたが、私たちの研究により、GABARAP は驚くべきことにオートファジーとは無関係に GBP を病原体へと正しく運ぶ「道しるべ」としての別の役割を持つことが明らかになりました。

### 生体内 CRISPR スクリーニング法

CRISPR ゲノム編集技術を用いて、病原体が持つ数百種類の遺伝子を一つずつ破壊した変異株の集団をまとめて作製し、生きたマウスの体内で競わせることで、病原性に本当に重要な遺伝子だけを一度に絞り込む手法です。従来一つ一つの遺伝子破壊トキソプラズマの解析に数か月を要し、約１５年間国内外で蓄積してきた結果をわずか１か月で再現することを可能にしました。

### VeDTR マウス

２つの遺伝子の組み合わせを利用することで、体の中の特定の細胞集団だけに目印をつけ、任意のタイミングで選択的に除去することができる、独自に開発したマウス技術です。「その細胞が実際に体の中で何をしているのか」を直接確かめることができます。

### 腫瘍随伴マクロファージ（TAM）

がん組織の中に集まり、しばしばがんの増殖や転移を助ける方向に働く免疫細胞です。私たちの研究では、この中でも Arg1 という目印を持つ集団が、PF4 を放出して Th1 型 Treg を誘導する起点となっていることが分かりました。

### 制御性 T 細胞（Treg）と Th1 型 Treg

免疫の働きすぎにブレーキをかけ、自己免疫疾患を防ぐ免疫細胞です。2025 年のノーベル生理学・医学賞は、この細胞を発見した坂口志文氏らに贈られました。Treg にはいくつかのタイプがあり、その中の「Th1 型 Treg」はがんの周囲に集まり、抗腫瘍免疫にブレーキをかけていることが明らかになりました。

### PF4（血小板第 4 因子）

本来は血小板から放出され、血液凝固に関わることで知られる物質です。私たちの研究により、がん組織のマクロファージからも放出され、Th1 型 Treg を誘導する「命令分子」としての新たな役割を持つことが明らかになりました。

### 免疫チェックポイント阻害薬

がん細胞が免疫にかけている「ブレーキ」を解除し、免疫ががんを攻撃する力を取り戻させる薬剤です（オプジーボなど）。有効な治療法ですが、免疫全体を活性化するため、自己免疫疾患を副作用として引き起こすことがあります。

### 腫瘍微小環境（TME）と TiTME

TME（Tumor Micro Environment）は、がん細胞とそれを取り巻く免疫細胞・血管・線維芽細胞などが作り出す組織環境です。私たちは、トキソプラズマ感染組織が同様に作り出す微小環境を「TiTME（Toxoplasma-infected Tissue Micro Environment）」と名付け、TME との共通性を探索しています。