

引用元 URL	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38757665/		
学術雑誌	Advanced Science (Weinh)	掲載年	2024
研究施設	上海第九人民医院、上海交通大学、海軍医科大学、上海大学	研究国	中国
題名	Hydrogen Therapy Reverses Cancer-Associated Fibroblasts Phenotypes and Remodels Stromal Microenvironment to Stimulate Systematic Anti-Tumor Immunity		

1分で読める研究のポイント

水素治療は腫瘍の成長を抑制し、全身的な抗腫瘍免疫を促進する

- ➡ 水素治療の抗腫瘍効果について、がん関連線維芽細胞（腫瘍微小環境中で腫瘍成長を促進する細胞）への作用解明に特化した研究。
- ➡ 水素ガスを持続的に放出する物質をマウスの腫瘍に埋め込み、腫瘍微小環境と全身反応を評価した。
- ➡ 水素療法は、腫瘍細胞を直接殺すだけでなく、がん関連線維芽細胞においてがん促進と免疫抑制因子を抑制し、全身的な抗腫瘍免疫を刺激した。
- ➡ 水素療法は、がん関連線維芽細胞が多い「コールド腫瘍」を免疫細胞浸潤が多い「ホット腫瘍」へ変化させた。

Abstract (原文と翻訳)

Tumor microenvironment (TME) plays an important role in the tumor progression. Among TME components, cancer-associated fibroblasts (CAFs) show multiple tumor-promoting effects and can induce tumor immune evasion and drug-resistance. Regulating CAFs can be a potential strategy to augment systemic anti-tumor immunity. Here, the study observes that hydrogen treatment can alleviate intracellular reactive oxygen species of CAFs and reshape CAFs' tumor-promoting and immune-suppressive phenotypes. Accordingly, a controllable and TME-responsive hydrogen therapy based on a CaCO₃ nanoparticles-coated magnesium system (Mg-CaCO₃) is developed. The hydrogen therapy by Mg-CaCO₃ can not only directly kill tumor cells, but also inhibit pro-tumor and immune suppressive factors in CAFs, and thus augment immune activities of CD4⁺ T cells. As implanted in situ, Mg-CaCO₃ can significantly suppress tumor growth, turn the "cold" primary tumor into "hot", and stimulate systematic anti-tumor immunity, which is confirmed by the bilateral tumor transplantation models of "cold tumor" (4T1 cells) and "hot tumor" (MC38 cells). This hydrogen therapy system reverses immune suppressive phenotypes of CAFs, thus providing a systematic anti-tumor immune stimulating strategy by remodeling tumor stromal microenvironment.

腫瘍微小環境（TME）は腫瘍の進行に重要な役割を果たす。TME 構成要素の中でも、がん関連線維芽細胞（CAFs）は複数の腫瘍促進効果を示し、腫瘍の免疫回避や薬剤耐性を引き起こすことが知られている。CAF の制御は、全身的な抗腫瘍免疫を強化するための潜在的な戦略となり得る。本研究では、水素療法が CAF の細胞内活性酸素種（ROS）を軽減し、CAF の腫瘍促進と免疫抑制的な表現型を再構築できることが観察された。これに基づき、CaCO₃ ナノ粒子でコーティングされたマグネシウムシステム（Mg-CaCO₃）を用いた、TME 応答型で制御可能な水素療法が開発された。Mg-CaCO₃ による水素療法は、腫瘍細胞を直接殺すだけでなく、CAF における腫瘍促進と免疫抑制因子を抑制し、CD4⁺ T 細胞の免疫活性を増強する。in situ で移植された場合、Mg-CaCO₃ は腫瘍の成長を著しく抑制し、「コールド」な原発腫瘍を「ホット」に変化させ、全身的な抗腫瘍免疫を刺激する。この効果は「コールド腫瘍」（4T1 細胞）と「ホット腫瘍」（MC38 細胞）の両側腫瘍移植モデルで確認された。この水素療法システムは CAF の免疫抑制的な表現型を逆転させ、腫瘍のストローマ微小環境を再構築することで、全身的な抗腫瘍免疫を刺激する戦略となる。

Keywords: cancer - associated fibroblasts **がん関連線維芽細胞**; hydrogen therapy **水素療法**; immunotherapy **免疫療法**; tumor microenvironment **腫瘍微小環境**.

© 2024 The Author(s). Advanced Science published by Wiley - VCH GmbH.

Conflict of interest statement: The authors declare no conflict of interest. **【利益相反】なし**

英語	日本名	説明
Tumor microenvironment (TME)	腫瘍微小環境	腫瘍を取り囲む環境のこと。がん細胞だけでなく、血管、免疫細胞、線維芽細胞、細胞外マトリックスなども含まれ、腫瘍の成長や進行に大きな影響を与える重要な要素。
cancer-associated fibroblasts (CAFs)	がん関連線維芽細胞	がん微小環境内で活性化され、腫瘍の成長を促進する細胞。がん細胞の周囲にある細胞外マトリックスを構築し、免疫抑制的な環境を作り出すことで、がんの免疫回避や薬剤耐性を引き起こす。
CaCO ₃ nanoparticles-coated magnesium system (Mg-CaCO ₃)	Mg-CaCO ₃	マグネシウムロッドを CaCO ₃ (炭酸カルシウム) ナノ粒子でコーティングしたシステム。腫瘍微小環境内で水素を持続的に放出する。
"cold tumor" (4T1 cells)	「コールド腫瘍」(4T1 細胞)	免疫細胞の浸潤が少なく、免疫応答が低い腫瘍。免疫療法に対する反応が低い。
"hot tumor" (MC38 cells)	「ホット腫瘍」(MC38 細胞)	免疫細胞の浸潤が多く、免疫応答が高い腫瘍。免疫療法に対して反応が高い。
bilateral tumor transplantation models	両側腫瘍移植モデル	マウスの両側に異なる腫瘍を移植し、一方の腫瘍に治療を施して、その効果が反対側の腫瘍にも及ぶかを確認するための実験モデル。(全身反応の観察)
CD4+ T cells	CD4+ T 細胞	免疫システムの中で重要な役割を果たすヘルパー T 細胞。他の免疫細胞を活性化し、がんに対する免疫応答を増強する。
immunotherapy	免疫療法	患者自身の免疫システムを利用してがんと戦う治療法。腫瘍微小環境の改善や免疫応答の強化によって、がんの進行を抑制することを目指す。

がん全体における CAF プロファイリングと、水素治療による CAF 表現型の逆転

- a) TCGA データセット CAF 発現レベルが高い群と低い群での全生存期間 (OS) のハザード比 (HR)
- b) TCGA データセット CAF 高発現群でアップレギュレーションされた遺伝子に関連する経路を示すヒートマップ
- c) TCGA データセット CAF 高発現群と低発現群での主要な免疫関連遺伝子の発現変化を示すヒートマップ
- d) トランスウェルを用いた *in vitro* 水素治療モデルの模式図 (bioRender.com で作成)
- e) H₂ 群と Ctrl 群の差異を示す DEG 経路を示す棒グラフ
- f, g) CAF マーカー(f)と免疫調節因子(g)の mRNA 値を、水素治療を受けた CAF(H₂)と対照群(Ctrl)で qPCR 分析した結果 (n=3)
- h) 水素治療による CAF 表現型逆転のメカニズムを示す模式図。統計的有意性は両側の Student の t 検定により算出。
* p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001。平均値と標準偏差 (SD) を表示。

