

太古から保存されている“補体”の意外な役割

～血液中を流れる補体ではなく“がん局所”の補体 C3 が、がん免疫療法の効果を左右する～

【本研究のポイント】

- ・補体は肝臓で作られ血液中を循環することで感染防御に働くことが知られている一方、各種臓器で作られる補体の役割は不明
- ・がんでは、がん細胞をとりまく正常細胞の一つ“線維芽細胞”が補体 C3 を作ることが判明
- ・がん局所の補体 C3 が、免疫を抑える骨髄系細胞のがんへの集積を抑え、がん免疫療法が効きやすい環境を形成

【研究概要】

名古屋大学 医学部附属病院 化学療法部の宮井 雄基 病院助教、安藤 雄一 教授、糖尿病・内分泌内科の岩間 信太郎 講師、同 大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学の有馬 寛 教授、腫瘍病理学の榎本 篤 教授らの研究グループは、藤田医科大学 呼吸器内科学 長谷 哲成 講師、同 国際再生医療センター 高橋 雅英 特命教授(本学 名誉教授)との共同研究で、がん免疫療法の効果を左右する新たな因子として、がん組織の間質^{*1)}に存在する線維芽細胞(がん関連線維芽細胞:CAF)^{*2)}がつくる補体 C3^{*3)}の新たな役割を発見しました。

補体の中心分子であるC3は、その多くが肝臓でつくられて血液中を流れます。研究グループは、マウスのがんモデルを用いて、C3の供給源ごとに役割を切り分けました。その結果、肝臓由来で血液を巡るC3を大きく減らしても免疫療法(抗PD-1抗体)はよく効いた一方、がん組織のCAFがつくる“局所のC3”を失わせると、血液中のC3はほとんど変わらないのに免疫療法が効きにくくなりました。つまり、効果を決めていたのは血液中のC3ではなく、がんの現場でつくられる局所のC3でした。

この局所のC3は、分解産物 iC3b^{*4)}を介して、免疫を抑える骨髄系細胞^{*5)}(単球やマクロファージ)のがんへの集積を抑え、免疫療法が効きやすい環境をつくっていました。実際、この経路を標的とする薬剤を併用すると、もともと効きにくいがんでも効果が回復しました。ヒトのがん(肺がんなど)でも、がん間質のC3が多い患者さんほど治療成績や予後が良好で、血液中のC3量は効果と関連しないことが確認されました。

補体C3は、血液循環のしくみが進化するよりもはるか昔から存在する非常に古い分子で、カイメン^{*6)}のような系統的に古い生物から備わっています。本研究は、その補体C3が“局所で働く”ことで、現代のがん免疫療法の効果を左右することを明らかにしたものです。本成果は、免疫療法が効きやすい患者さんを見分けるバイオマーカーや、効きにくいがんを効きやすくする新たな治療法の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、2026年7月15日付で英国科学雑誌『Nature Communications』に掲載されました。

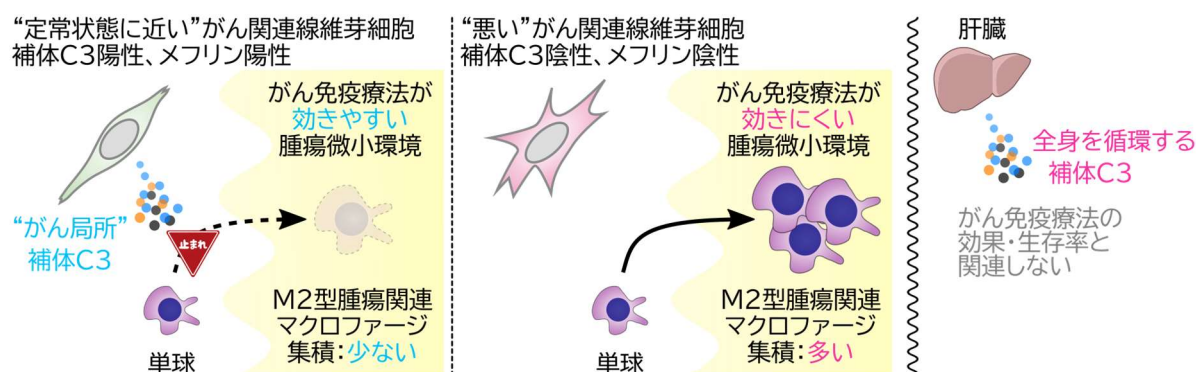


図: “がん局所”の補体C3が、がん免疫療法の効果を左右する

1. 背景

補体は自然免疫の中心的なしくみで、その要となる補体C3は、すべての活性化経路が合流する重要な分子です。C3の多くは肝臓でつくられて血液中に豊富に存在し、感染防御などに働きます。一方でC3は、血液循環のしくみが進化するよりもはるか昔から存在する非常に古い分子であり、カイメンのような系統的に古い生物にも備わっています。しかし、組織の中で“局所的に”つくられるC3が何をしているのかは、十分に分かってい

ませんでした。

近年、がん免疫療法(免疫チェックポイント阻害薬^{*7)})の効果には自然免疫が重要であることが分かってきました。がん組織には、がん細胞を取り囲む間質にがん関連線維芽細胞(CAF)が多く存在し、一部の CAF が C3 をつくることが報告されていました。研究グループはこれまで、CAF に発現するタンパク質メフリン(Meflin)^{*8)}が、がんを抑える“良い”CAF の目印であり、免疫療法の効果を高めることを報告してきました。そこで本研究では、補体 C3 が「血液由来(全身性)」か「局所由来」かによって、抗腫瘍免疫や免疫療法の効果がどう変わるのかを検証しました。

2. 研究成果

マウスの大腸がん・肺がんモデルで、全身の C3、肝臓の C3、CAF の C3 をそれぞれ欠損させて比較しました。肝臓の C3 を欠損させて血液中の C3 が約 9 割減っても免疫療法(抗 PD-1 抗体)はよく効いた一方、CAF(メフリン陽性)の C3 を欠損させると、血液中の C3 はほとんど減らない(約 9%減)にもかかわらず免疫療法が効きにくくなりました。すなわち、効果を決めているのは血液中の C3 ではなく“局所の C3”であることが分かりました。

局所の C3 の分解産物 iC3b は、単球などの骨髄系細胞の表面にある受容体 CR3 (CD11b/CD18)^{*9)}に作用し、これらの細胞のがんへの浸潤を抑えます。その結果、免疫を抑える M2 型腫瘍関連マクロファージ(TAM)^{*10)}の集積が減り、免疫療法が効きやすい腫瘍環境(腫瘍微小環境:TME)^{*11)}がつくられていました。

この局所 C3 の主な産生源は、正常組織にも存在する線維芽細胞のような、“定常状態に近い”CAF(steady state-like CAF.PI16^{*12)}・メフリン・C3 が陽性)であることを、ヒトとマウスのデータで示しました。

骨髄系細胞の浸潤を抑える薬剤(CD11b を標的とする抗体や作動薬)を併用すると、もともと免疫療法が効きにくいマウスの腫瘍でも、抗 PD-1 抗体の効果が回復しました。

ヒトの肺がんなどの臨床検体でも、がん間質の C3 発現が高い患者さんほど M2 型マクロファージが少なく、免疫療法の奏効率・無増悪生存・全生存^{*13)}が良好でした。一方、血液中の C3 量は治療効果と関連しませんでした。

3. 今後の展開

局所 C3 → iC3b → CR3 という経路は、免疫療法の効果を予測するバイオマーカー(がん間質の C3)や、効きにくいがんを効かせる新たな治療標的となる可能性があります。今後は、局所 C3 を増やす・活性化させる方法や、治療介入の最適なタイミングなど、臨床応用に向けた検証を進めます。また、線維芽細胞がつくる局所 C3 の意義を解明することは、がん以外の炎症や組織修復^{*14)}など、幅広い生命現象の理解にもつながると期待されます。

4. 支援・謝辞

本研究は、文部科学省 科学研究費助成事業(23K14591、25K18851、

22H02848、22K18390、22H03350、22H04923、20H03528)、日本医療研究開発機構(AMED)(JP24gm1210009、JP24ama221333)、日本臨床腫瘍学会(JSMO)／小林がん学術振興会(KFCR)若手研究助成、愛知県がん研究振興会、内藤記念科学振興財団、高松宮妃癌研究基金、大幸財団、豊秋財団の支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

＊1) 間質:臓器や組織で、主役の細胞(がんではがん細胞)のすき間を埋めて支える周囲の組織。線維芽細胞・免疫細胞・血管や、コラーゲンなどの細胞外マトリックスからなる。

＊2) 線維芽細胞／がん関連線維芽細胞(CAF):線維芽細胞は、コラーゲンなどの細胞外マトリックスを産生し、組織を支える骨組みをつくる代表的な細胞で、傷の修復にも関わる。このうち、がん組織でがん細胞を取り囲む間質に存在するものを「がん関連線維芽細胞(CAF)」と呼ぶ。CAF は多様な性質をもち、がんを進める働きと抑える働きの両方が報告されている。

＊3) 補体／補体 C3:自然免疫の中心的なしくみで、病原体の排除や炎症に関わるタンパク質群。補体 C3 はそのすべての活性化経路が合流する要の分子で、多くは肝臓でつくられ血液中に豊富に存在する。

＊4) iC3b:補体 C3 が C3b を経て分解されてできる断片の一つ。本研究では、免疫を抑える細胞のがんへの浸潤を抑える働きを担う。

＊5) 骨髄系細胞:骨髄でつくられる白血球のうち、単球・マクロファージや好中球などをまとめた呼び名。本来は体を守る免疫細胞だが、がんでは一部が免疫を抑え、がんを助ける方向に働くことがある。

＊6) カイメン(海綿動物):水域にすむ最も系統的に古い多細胞動物の一つ。血管や心臓、神経などの器官をもたない単純なつくりだが、補体 C3 など自然免疫に関わる遺伝子を有する。補体が血液循環のしくみよりも前から存在することを示す例として知られる。

＊7) 免疫チェックポイント阻害薬(抗 PD-1 抗体など):免疫の“ブレーキ”を解除して、T細胞によるがん攻撃を再び活性化させる薬。多くのがんで標準治療に含まれるが、すべての患者さんに効くわけではない。

＊8) メフリン(Meflin):研究グループが同定した、がんを抑える“良い”CAF の目印となるタンパク質。

＊9) 補体受容体 3(CR3:CD11b/CD18):骨髄系細胞の表面にある、iC3b などを受け取る受容体。本研究では、局所の iC3b を受け取ることで、単球のがんへの浸潤(集積)が抑えられることを示した。

＊10) M2 型腫瘍関連マクロファージ(TAM):がんの中に集まり、免疫を抑えてがんを助けてしまうタイプのマクロファージ。主に血液中の単球からつくられる。

＊11) 腫瘍微小環境(TME):がん細胞と、それを取り巻く線維芽細胞・免疫細胞・血管などからなる、がんの“局所”の環境。

＊12) PI16:さまざまな臓器に共通して存在する線維芽細胞の目印となる遺伝子。本研究では、“定常状態に近い”CAF を見分ける目印として用いた。

＊13) 奏効率・無増悪生存・全生存:がん治療の効果を評価する代表的な指標。奏効率は治療でがんが十分に縮小した患者さんの割合、無増悪生存はがんが進行せずにいられた期間、全生存は生存していた期間を指す。

＊14) 組織修復:けがや炎症で傷ついた組織が、細胞の増殖や細胞外マトリックスの産生によって元に戻ろうとするしくみ。線維芽細胞がとても重要な役割を担う。

【論文情報】

雑誌名:Nature Communications

論文タイトル:Local, but not circulating, complement C3 shapes immune checkpoint blockade efficacy by controlling myeloid cell infiltration

著者:Yuki Miyai^{1,2}, Yukihiro Shiraki¹, Ryota Ando¹, Daisuke Sugiyama³, Yoshitaka Sato⁴, Katsuhiko Kato⁵, Naoya Asai⁶, Fuyang Cao¹, Nobuyoshi Nagao⁷, Kana Tanabe⁷, Masahiro Nakatochi⁸, Tetsunari Hase^{9,10}, Toyofumi Fengshi Chen-Yoshikawa^{11,12}, Tomoko Kobayashi¹³, Shintaro Iwama¹³, Nobutoshi Esaki¹, Shinji Mii^{1,14}, Hiroshi Arima¹³, Hiroshi Kimura^{4,15}, Masahide Takahashi¹⁶, Yuichi Ando², and Atsushi Enomoto^{1,17}

¹Department of Pathology, ⁴Virology, ⁵Cardiology, ⁹Respiratory Medicine, ¹¹Thoracic Surgery, ¹³Endocrinology and Diabetes, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan.

²Department of Clinical Oncology and Chemotherapy, Nagoya University Hospital, Nagoya, Aichi, Japan.

³Department of Immunology, Nagoya City University Graduate School of Medical Science, Nagoya, Aichi, Japan.

⁶Department of Pathology, Fujita Health University Graduate School of Medicine, Toyoake, Aichi, Japan.

⁷Innovative Technology Laboratories, AGC Inc., Yokohama, Kanagawa, Japan.

⁸Public Health Informatics Unit, Department of Integrated Health Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan.

¹⁰Present address: Department of Respiratory Medicine, Fujita Health University, Toyoake, Aichi, Japan.

¹²Present address: Department of Thoracic Surgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Kyoto, Japan

¹⁴Present address: Department of Molecular Pathology, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima, Hiroshima, Japan.

¹⁵Present address: School of Human Care Studies, Nagoya University of Arts and Sciences, Nisshin, Aichi, Japan.

¹⁶International Center for Cell and Gene Therapy, Fujita Health University, Toyoake, Aichi, Japan.

¹⁷Center for One Medicine Innovative Translational Research (COMIT), Nagoya University, Nagoya, Aichi, Japan

DOI: [10.1038/s41467-026-75542-3](https://doi.org/10.1038/s41467-026-75542-3)