

厚生労働科学研究費補助金 (B型肝炎創薬実用化等研究事業)
分担研究報告書 (平成 25 年度)

B型肝癌における自然免疫の機能解明とその制御による発癌抑止法開発

分担研究者：地主 将久

分担研究課題：B型肝癌における NKG2D 依存免疫システムのインパクトについての検討

研究要旨：がん進展における腫瘍マクロファージ(Mac)の重要性を背景として、組織、腫瘍MacのNKG2D発現を検討したところ、腫瘍内Macで他組織Macと比較して高いNKG2D発現を認めた。NKG2D陽性Macは、腫瘍細胞の貪食レセプターとして機能し、その免疫原性を正に保持する機能を有することを同定した。また、NKG2D陽性およびNKG2D遺伝子欠損Mac移入キメラマウスでの検討により、NKG2D陽性Macは抗がん剤やIFNなど免疫療法の抗腫瘍効果を相乗的に高めることが明らかとなった。さらに、現在HBX-TGマウスとNKG2D-KOマウスを対象にHBV発癌に対するMac、NK細胞を介したNKG2D免疫システムの役割を検証する実験系を構築中である。またTIM-3を介した自然免疫制御システムがHBV感染、発癌病態に与える影響をHBV感染系、TIM-3-KOマウスを対象に準備中である。

A. 研究目的

研究目的は次の2点である。第一に、NKG2D 依存免疫システムが腫瘍マクロファージによる発癌制御に与えるインパクトを世界で初めて明らかにすること、第二に、NKG2D 免疫システムの肝発癌自然史に与えるインパクトを、NKG2D 遺伝子欠損 1 HBV 自然発癌モデルを対象に検討することである、HB 以上の検討を通して、新たな発癌発症マーカーや分子標的剤開発につなげることを目的とする。

B. 研究方法

- ・腫瘍および健常組織マクロファージサブセットでの NKG2D 発現、NKG2D を介した免疫機能を検討した。
- ・B 型肝炎発癌モデル(HBX-トランスジェニック(TG)マウス、NKG2D ノックアウト(KO)マウスを対象に、マクロファージにおける NKG2D 免疫システムが発癌活性や抗腫瘍応答に与えるについて検証した。

(倫理面への配慮)

動物実験に際し、動物実験等の実施に関する基本指針や動物愛護法を遵守し、当該研究を行った。以上より、実験方法について倫理面の問題がないと判断した。

C. 研究結果

- ・腫瘍 Mac では、脾臓、リンパ節など他組織 Mac と比較して高い NKG2D 発現を認めた (腫瘍 vs 非腫瘍=20.7% vs 5.4%)。
- ・NKG2D 陽性 Mac は、NKG2D リガンド発現腫瘍細胞の貪食取込を促進するとともに、IL-6、IFN- γ 産生など炎症応答を正に制御する役割を果たしていることを同定した。
- ・NKG2D 陽性 Mac および NKG2D 欠損 Mac を移入した NKG2D-KO マウスについて、抗がん剤など治療効果を検証したところ、NKG2D+Mac は、オキサロプラチンや IFN による抗腫瘍効果を改善することを明らかとした。
- ・HBX-TG マウスと NKG2D-KO マウスを対象に HBV 発癌に対する Mac、NK 細胞を介した NKG2D 免疫システムの役割

を検証する実験系を立ち上げた。

- TIM-4 を介した抗原処理・提示システムが HBV 感染、発癌病態に与える影響を HBV 感染肝細胞、TIM-4-KO マウスや HBX-TG マウスを対象に準備中である。

D. 考察

本研究では、NKG2D 陽性マクロファージによる新たな抗腫瘍免疫制御機構の存在を世界に先駆けて明らかにした。とくに肝癌において有効とされる白金系抗がん剤や IFN の治療効果を高める可能性が示唆されたことは臨床的に意義のあることと考えられる。今後の研究の進展により、腫瘍マクロファージにおける NKG2D 発現を制御する分子メカニズムの解明や、発現増強に寄与する薬剤の開発を推進することで、肝癌に対する抗がん効果の増強に寄与する創薬基盤に貢献できるものと考えられる。

E. 結論

NKG2D 陽性マクロファージの腫瘍監視メカニズムの一旦を明らかにしたとともに、その機能修飾が、今後の HBV 肝発癌の制御に重要な位置付けを占めうる可能性を提示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. **Jinushi M***, Yagita H, Yoshiyama H, Tahara H. Putting the brakes on anticancer therapies: suppression of innate immune pathways by tumor-associated myeloid cells. **Trends in Molecular Medicine**, 19: 536-545, 2013.
2. Baghdadi M, Yoneda A, Yamashina T, Nagao H, Komohara Y, Nagai S, Akiba H, Foretz M, Yoshiyama H, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Takeya M, Viollet B, Yagita H & **Jinushi M***.

TIM-4 glycoprotein-mediated degradation of dying tumor cells by autophagy leads to reduced antigen presentation and increased immune tolerance. **Immunity** 39: 1070-1081, 2013.

3. Baghdadi M & **Jinushi M*** The impact of TIM gene family on tumor immunity and immunosuppression. **Cellular and Molecular Immunology** 11: 41-48, 2014.
4. **Jinushi M.*** Yin and yang of tumor inflammation: how innate immune suppressors shape the tumor microenvironments. **International Journal of Cancer**, published online 2013 Nov 22. doi: 10.1002/ijc.28626.
5. Komohara Y, **Jinushi M**, Takeya M. Clinical significance of macrophage heterogeneity in human malignant tumors. **Cancer Science**, published online 2013 Oct 30. doi: 10.1111/cas.12314.
6. Okamoto T, Hayashi Y, Mizuno H, Yanai H, Nishikawa J, Nakazawa T, Iizasa H, **Jinushi M**, Sakaida I, Yoshiyama H. Colonization of an acid resistant *Kingella denitrificans* in the stomach may contribute to gastric dysbiosis by *Helicobacter pylori*. **J Infect Chemother**, 2013 Dec 11. pii: S1341-321X(13)00036-6. doi: 10.1016/j.jiac.2013.09.007.

* Corresponding author

2. 学会発表(招待講演のみ)

1. 地主 将久* 自然免疫修飾を介した新たながん免疫逃避メカニズムの解明. 新学術領域研究がん支援活動公開シンポジウム, 一ツ橋講堂(東京), January 29-30, 2013.
2. 地主 将久* 自然免疫応答の制御を介した腫瘍免疫逃避機構. 第9回宮崎サイエンスキャンプ, 宮崎, February 15~17: 宮崎シーガイア(宮崎), 2013.
3. Jinushi M* Tumor-infiltrating dendritic cells impede antitumor innate immunity through interaction of TIM-3 and HMGB1. 5th Annual Translational Symposium in University of Hawai'i Cancer Center. Honolulu, HI, USA, February 25, 2013.
4. Jinushi M*. Interaction between cancer cells and myeloid cells determine therapeutic responses to chemotherapy. STC Annual Meeting.

National Harbor, MA, USA, November 7-9, 2013.

5. Jinushi M* Cancer-myeloid cell cross-talk is critical to regulate therapeutic responses to chemotherapy. 第42回日本免疫学会学術集会, Symposium 「Tumor Immunology」幕張, December 11-13, 2013.

G. 知的所得権の出願・登録状況

1. 特許取得

出願名称: Methods for treating MICA-related disorders (MICA 関連疾患治療法)

出願番号: WO/2008/036981

国際出願番号: PCT/US2007/079342

発明者: Glenn Dranoff, **Masahisa Jinushi**,

F. Stephen Hodi

2. 実用新案登録

3. その他