

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

研究協力者：山階維騎、森田智子、Byron Baron

分担研究課題：B型肝発癌の治療標的

研究要旨：腫瘍内マクロファージは発癌活性制御に重要な役割を果たしているが、B型肝発癌におよぼすインパクトは明らかではない。研究では近年B型肝発癌制御に重要な役割を果たすことが注目されているNKG2D発現やその機能意義について検討した。腫瘍マクロファージにおけるNKG2D発現は正常と比較して高値であり、腫瘍細胞貪食を介して抗腫瘍免疫活性の誘導に寄与していた。さらにI型IFNと相乗的な抗がん効果を発揮することが判明した。以上の成果から、HBV自然発癌モデルやB型肝炎ヒト検体を対象に、NKG2Dなどマクロファージ発現因子を標的とした予防マーカーや治療法の開発につながる成果の創出に向けた前臨床試験を準備中である。

A. 研究目的

腫瘍マクロファージによる発癌活性が知られているが、HBV発癌への寄与は不明である。

よって腫瘍マクロファージにおける自然免疫分子(NKG2D, TIM-3, TIM-4等)の機能を解明する。さらにNKG2DとHBVウイルス因子クロストークが発癌に及ぼす影響を自然発がんモデルで解明する。

B. 研究方法

マウス・ヒト腫瘍マクロファージを対象に上記の免疫因子発現やその腫瘍制御能を検討する。

さらにHBV発癌モデル(HBx-TG)を対象にこれら免疫因子の自然発癌に対する影響を検討する。

(倫理面への配慮)

ヒト検体の取り扱いや個人情報保護について北海道大学病院および研究所倫理審査委員会での審議・承認を受けており、その規則を遵守している。

C. 研究結果

- ・ NKG2D は正常マクロファージと比して腫瘍内マクロファージに高発現していた。
- ・ NKG2D 陽性マクロファージは、IFN- $\alpha$ / $\beta$  を介して抗がん剤による抗腫瘍効果を高める効果を発揮した。
- ・ HBx-TG マウスと NKG2D-KO マウスを対象に HBV 発癌に対するマクロファージ、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。
- ・ ヒト化マウスの系を用いて、HDAC 阻害剤 SAHA による抗腫瘍効果が NKG2D 系免疫応答に依存することを、ヒト化マウスを対象にした前臨床試験の系で証明した。

D. 考察

肝発がんモデルにおいて、腫瘍マクロファージにおける NKG2D, TIM-3, TIM-4 が発

癌制御に重要な役割を果たすことが明らかになった。今後は HBV 感染、発癌プロセスにどのように影響を及ぼすか、さらなる検証が重要である。さらに、NKG2D 欠損 HBX-TG における肝、腫瘍マクロファージの機能解析と発がん活性、HBV 発癌予防、治療薬としての NKG2D、TIM-3 阻害剤の可能性の in vivo モデルにおける検証が重要となる。

#### E. 結論

腫瘍マクロファージによる HBV 発癌制御の一旦を明らかにできた。腫瘍マクロファージ発現因子を標的とした新たな診断・治療法開発につながる成果である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Komohara Y, Jinushi M, Takeya M. Clinical significance of macrophage heterogeneity in human malignant tumors. **Cancer Sci** 2014; 105: 1-8
- 2) Jinushi M. Immune regulation of therapy-resistant niches: Emerging targets for improving anticancer drug responses. **Cancer Metastasis Rev** 2014; 33: 737-745
- 3) Yamashina T, Baghdadi M, Yoneda A, Kinoshita I, Suzu S, Dosaka-Akita H, Jinushi M. Cancer stem-like cells derived from chemoresistant tumors have a unique capacity to prime tumorigenic myeloid cells. **Cancer**

**Res** 2014; 74: 2698-2709

- 5) Jinushi T, Shibayama Y, Kinoshita I, Oizumi S, Jinushi M, Aota T, Takahashi T, Horita S, Dosaka-Akita H, Iseki K. Low expression levels of microRNA-124-5p correlated with poor prognosis in colorectal cancer via targeting of SMC4. **Cancer Med** 2014; 3: 1544-1552
- 6) Jinushi M, Komohara Y. Tumor-associated macrophages as an emerging target against tumors: Creating a new path from bench to bedside. **Biochim Biophys Acta** 2015; 1855: 123-130

##### 2. 学会発表 なし

#### G. 知的所得権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

発明者：地主将久、八木田秀雄、秋葉久弥

特許出願人：北海道大学

出願名称：Tumor-specific immune stimulator (腫瘍特異的免疫増強剤)

出願番号 P2014-089806

##### 2. 実用新案登録 なし

##### 3. その他 なし