

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：32645

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16699

研究課題名（和文）SMAD-STAT immune signaling network in lung cancer microenvironment

研究課題名（英文）SMAD-STAT immune signaling network in lung cancer microenvironment

研究代表者

尹 晶煥 (Yoon, Jeong-Hwan)

東京医科大学・医学部・兼任助教

研究者番号：30748885

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本邦において死亡原因第一位の癌である肺癌の微小環境において、癌促進作用と免疫抑制作用を有する形質転換増殖因子（TGF- β ）の細胞内信号伝達分子SMADと炎症性因子細胞内信号伝達分子STATの相互作用が肺の免疫系恒常性維持と抗肺癌免疫をどのように制御するかを研究した。SMADとSTATが協調して古典的・形質細胞様樹状細胞分化を制御し、樹状細胞内SMAD信号伝達を抑制すると抗肺癌免疫能が増強することを明らかにした。古典的SMAD信号伝達経路、STATと協調する非古典的SMAD信号伝達経路が異なる作用をTリンパ球による抗腫瘍獲得免疫に及ぼすことを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦において死亡原因第一位の癌である肺癌の治療は、遺伝子変異に対する分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の登場によって大きく進歩したが、治療抵抗性の獲得、再発、副作用の問題解決が望まれている。一方、免疫チェックポイント阻害薬の基礎研究以前から長年にわたり癌に対するTGF- β 阻害薬の臨床試験が行われてきたが、未だ臨床に用いる段階に達していない。本研究は、これら懸案を解決する基礎となり得る。

研究成果の概要（英文）：Transforming growth factor (TGF)- β and various inflammatory cytokines enhance cancer progression, while suppressing anti-tumor immunity in tumor microenvironment including lung cancer, which is the leading cause of death in Japan. This research has focused on the networking of the intracellular signaling molecules of these cytokines: SMADs for TGF- β and STATs for inflammatory cytokines in the regulation of anti-lung cancer immunity and homeostasis of the adoptive immune system in the lungs.

I have found that STATs and SMADs cooperate to regulate the differentiation of conventional and plasmacytoid dendritic cell subsets. Inhibition of a certain SMAD pathway in dendritic cells was found to be efficiently enhance anti-lung cancer immunity. I have found that the classical SMAD pathways and non-classical SMAD pathways exert distinct functions in T cell-mediated anti-lung cancer immunity.

研究分野：免疫学

キーワード：肺癌 SMAD STAT 樹状細胞 Tリンパ球

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

癌の微小環境においては、多くの炎症性因子と共に、癌促進作用と免疫抑制作用を有する形質転換増殖因子 (TGF- β) が活性化している。TGF- β は SMAD、多くの炎症性因子は STAT という分子を用いて細胞内信号を伝達し、免疫系やがん細胞の生存・増殖・悪性化・転移を制御する。本邦において死亡原因第一位の癌である肺癌の微小環境において、SMAD と STAT が相互作用を介して抗腫瘍免疫の要である樹状細胞と T リンパ球をどのように制御しているか、詳細については不明であった。

2. 研究の目的

SMAD と STAT が、樹状細胞と T リンパ球の分化と恒常性維持をどのように制御するか、肺癌の微小環境において樹状細胞と T リンパ球の活性化と機能をどのように制御し、肺癌の進行にどのような影響を与えるかを明らかにする。

3. 研究の方法

各種 SMAD を樹状細胞特異的に欠損したマウスと野生型対照群マウスを用いて、SMAD と STAT が試験管内、生体内での樹状細胞の分化に及ぼす作用を調べた。

ホタルルシフェラーゼ発現ルイス肺癌由来細胞株を、各種 SMAD を T リンパ球特異的または樹状細胞特異的に欠損したマウスと野生型対照群マウスの尾静脈から注入し、肺での腫瘍形成を経時的に生体イメージング装置で観察した後、T リンパ球及び樹状細胞での SMAD と STAT の相互作用と抗腫瘍免疫能を解析した。

4. 研究成果

(1) SMAD と STAT による樹状細胞サブセット分化制御

TGF- β I 型受容体によって C 末端がリン酸化を受ける SMAD2、SMAD3 の内、SMAD3 が形質細胞様樹状細胞分化に重要な転写因子を誘導する一方で、古典的樹状細胞分化に重要な転写因子の発現を抑制することを見出した。さらに、STAT3 は転写調節共役因子と共に SMAD3 の発現を抑制して古典的樹状細胞分化を促進することを見出し、その分子機序を明らかにした。

(2) SMAD による樹状細胞を介した抗腫瘍免疫制御

肺癌担癌マウスにおいて、特定の樹状細胞内 SMAD による TGF- β 信号伝達障害が抗腫瘍免疫を賦活化し、肺癌に対する樹状細胞療法の効果を高めることを見出した。

(3) SMAD と STAT による T リンパ球分化・機能制御

古典的 SMAD 信号伝達経路の内、特定の経路が TGF- β によるエフェクター T 細胞サブセットの

分化と機能を抑制することを見出した。一方、非古典的 SMAD 信号伝達経路の一部は STAT と協調してエフェクターT細胞サブセットの分化と機能を調整することを見出した。

(4)当初予期していなかった新たな知見

当初は、上述の通り、樹状細胞とTリンパ球内因性の SMAD STAT 信号伝達相互作用が肺癌に対する抗腫瘍免疫に及ぼす効果とその機序を解明することを研究目的としていたが、ルイス肺癌由来細胞肺癌モデルの条件最適化実験を行う過程で、肺癌細胞内因性 SMAD 信号伝達経路の異常が、SMAD 信号伝達経路に異常が無い免疫細胞に作用して抗腫瘍免疫を制御することを見出した。

肺癌治療は、遺伝子変異に対する分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の登場によって大きく進歩したが、治療抵抗性の獲得、再発、副作用の問題解決が望まれている。免疫チェックポイント阻害薬の基礎研究に先立って長年にわたり、TGF- β による免疫抑制作用を阻害し抗腫瘍免疫能を増強する効果を狙った各種 TGF- β 阻害薬の臨床試験が行われてきたが、残念ながら多くの試験が失敗に終わり、現在も多くの試験が行われているものの、未だ承認に至っていない。本研究の成果は、これら懸案を解決する基礎となり得る。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yoon Jeong-Hwan, Bae Eunjin, Sudo Katsuko, Han Jin Soo, Park Seok Hee, Nakae Susumu, Yamashita Tadashi, Lee In-Kyu, Ju Ji Hyeon, Matsumoto Isao, Sumida Takayuki, Kuroda Masahiko, Miyazawa Keiji, Kato Mitsuyasu, Mamura Mizuko	4. 巻 -
2. 論文標題 SMAD3 Determines Conventional versus Plasmacytoid Dendritic Cell Fates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/715060	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件/うち国際学会 7件）

1. 発表者名 YOON Jeong-Hwan
2. 発表標題 SMAD4 suppresses allergic contact dermatitis by inhibiting cytotoxic T lymphocyte-induced Th1 apoptosis
3. 学会等名 2022 Annual Meeting of the Korean Association for Laboratory Animal Sciences（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 YOON Jeong-Hwan
2. 発表標題 SMAD4 suppresses allergic contact dermatitis by inhibiting cytotoxic T lymphocyte-induced Th1 apoptosis
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 YOON Jeong-Hwan
2. 発表標題 Intense ALK5 inhibition facilitates progression and metastasis of mouse melanoma
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 YOON Jeong-Hwan
2. 発表標題 Canonical TGF- signaling via SMAD3 and SMAD4 suppresses Th1 and Th17 differentiation in psoriasis
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会学術大会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 YOON Jeong-Hwan
2. 発表標題 Canonical TGF- signaling via SMAD4 suppresses Th1 and Th17 differentiation in psoriasis
3. 学会等名 第85回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 YOON Jeong-Hwan
2. 発表標題 SMAD4-mediated TGF- signaling suppresses Th1 and Th17 differentiation in the pathogenesis of psoriasis
3. 学会等名 JSA/WAO Joint Congress 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 YOON Jeong-Hwan
2. 発表標題 SMAD3 Determines Conventional versus Plasmacytoid Dendritic Cell Fates
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------