

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2010～2014

課題番号：22114007

研究課題名(和文)炎症・免疫応答からみた発がんスパイラルの解明とその制御法

研究課題名(英文)Elucidation and control of the carcinogenic spiral that results from inflammation and immune responses

研究代表者

谷口 維紹(Taniguchi, Tadatsugu)

東京大学・生産技術研究所・特任教授

研究者番号：50133616

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 96,700,000円

研究成果の概要(和文)：炎症・免疫応答による発がんスパイラル機構の解明を目的とし、研究を推進した。その結果、自然免疫受容体Dectin-1が発がん細胞上に発現するN型糖鎖構造を認識し、抗腫瘍応答を増強させることを明らかにした。実際、Dectin-1欠損マウスにおいていくつかのがん細胞の顕著な増殖を認めた。これは自然免疫応答受容体が発がん細胞を認識することを示した最初の例である。一方、炎症を惹起するHMGB1分子について遺伝子のコンディショナルノックアウトマウスを樹立・解析し、HMGB1が発がんの増悪に関与する証拠を得た。一連の解析結果は、発がんスパイラルの遮断・促進に関わるメカニズムの一端を明らかにしたものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The aim of the project was to investigate the mechanisms of inflammation and immune responses caused by self-derived molecules in the regulation of carcinogenic spiral. First, we found that the innate immune receptor Dectin-1 expressed on dendritic cells and macrophages is critical to NK-mediated killing of tumor cells that express high-level N-glycan structures. Second, we focused on HMGB1, known to cause inflammatory responses, for its role in inflammation and cancer. For this study, we first generated mice that allow conditional inactivation of the HMGB1 gene in a cell- and tissue-specific manner. We adduced evidence that intracellular HMGB1 contributes to the protection of mice from endotoxemia and bacterial infection. In addition, we also found that the loss of HMGB1 in the liver results in dramatic reduction of liver metastasis of tumor cells. Overall, these results suggest a novel direction in the control of carcinogenic spiral by the immune system.

研究分野：炎症免疫制御学 分子免疫学

キーワード：発がんスパイラル 制がんベクトル 核酸認識システム 炎症 感染

1. 研究開始当初の背景

慢性炎症ががんの発症に重要な関わりを持っていることが注目を浴びてきた。しかし、これまでの研究の多くは、がんと炎症、免疫と炎症、あるいは免疫とがん、というそれぞれの相互関係を追求するものであり、これらを統合する試みは不十分であったことから、炎症・免疫機構による発がんの統合的視点が重要であった。

2. 研究の目的

本研究では、「発がんスパイラル」の制御における免疫応答機構について、自然免疫系によるがん細胞の排除機構と平行して、細胞が遺伝子異常による「発がんスパイラル」のプロセスを辿る間に免疫系の攻撃から回避するメカニズムの解明を目指すことを目的とした。特に自己由来分子が如何に炎症・免疫系を制御し、がんの増殖・転移等に関与しているか、について重点的に研究を推進した。更にそこから得られる知見を基に、がん細胞に特異的な死や強い免疫性を付与するべく新しい制御法の開発を通して、がんの免疫療法に新展開をもたらすことをも目的とした。

3. 研究の方法

以下の項目に別けて研究を推進した。

自然免疫系によるがんの増殖・転移スパイラルの二重抑制機構の存在とその実体の解明を目指した。

発がんスパイラルの進展に伴い、細胞が持つ免疫性の変換についての解析。死細胞等によって放出される HMGB1 と炎症・発がんの関係について解析した。

がんの細胞死によって放出される炎症抑制分子の実体解明を行なった。

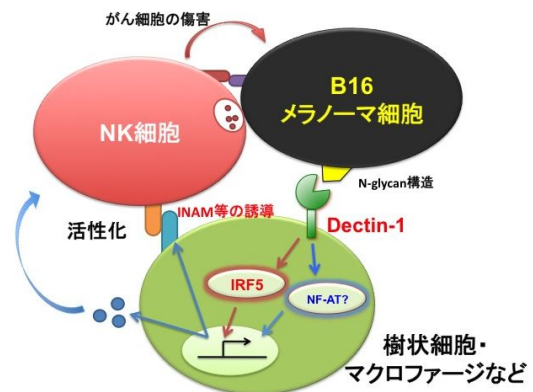
炎症を調節する新規コンパウンドを同定したので、その作用機序と抗腫瘍活性について解析を行った。なお、これらの4研究プロジェクトはお互いに密接に関連しており、予期せぬ成果がえられた場合など、研究の進捗状況に鑑みながら、統合・拡大を視野に入れ、柔軟性を持たせた研究を展開しながら研究目的の達成を目指した。

4. 研究成果

以下、前記の4研究プロジェクトにおいて成果を取り纏めた。炎症・免疫応答が関与する発がんスパイラル機構の解明を目的とし、自然免疫受容体シグナルの炎症・抗腫瘍応答における役割という観点から研究を展開した。その結果、自然免疫受容体Dectin-1ががん細胞上に発現しているN型糖鎖を認識し、IRF5の活性化を介してNK細胞の抗腫瘍活性を亢進させることを明らかにした。実際、Dectin-1遺伝子欠損マウス、及びIRF5遺伝子欠損マウス肺において、B16F1メラノーマ細胞などのDectin-1に結合性を示すがん細胞の顕著な増殖が認められた。N型糖鎖を取り除いたがん細胞ではこのようなDectin-1依存性は見られな

かった。また、Dectin-1ががん細胞を認識することによってIRF5依存的にINAM (IRF3-dependent NK-activating molecule) などの膜分子のmRNAが誘導され、これらの分子を介してNK細胞の細胞傷害活性が亢進するものと考えられた。これまで外来病原体を認識し、免疫応答シグナルを活性化する自然免疫受容体が、がん細胞を認識し、がんの排除に寄与するという報告はなく、今回の発見は自然免疫応答によるがんの進展スパイラル機構の抑制機構に新しい視点を与えるものと考えられる(図1)。HMGB1コンディショナルノックアウトマウスを樹立し、炎症・感染における役割について解析を行い、HMGB1がオートファジーの誘導に重要であることに加え、がんの転移にも関与している証拠を得た。また、核から細胞外に放出されるHMGB1が特異的な修飾を受けていることが判明した。がん細胞の死によって炎症性サイトカインTNF- α 遺伝子の発現を抑制する因子を見だし、質量分析によってその実体がプロスタグランジンE2であることを明らかにした。我々が見いだしたコンパウンドIMF-003ががん細胞特異的にインターフェロンを誘導し、強い抗がん作用を示すことを見いだした。一連の解析結果は、発がんスパイラルの遮断・促進に関わるメカニズムの一端を明らかにしたものと考えられる。今後、これらの機構について詳細を明らかにしたり化合物の改良などを行っていくことで、がんの進展・増大を抑制する新規薬剤の開発に繋がっていくことが期待される。

(図1) 自然免疫受容体シグナルによるがんの進展スパイラル抑制機構



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計12件)

1. Chiba, S., Ikushima, H., Ueki, H., Yanai, H., Kimura, Y., Hangai, S., Nishio, J., Negishi, H., Tamura, T., Saijo, S., Iwakura, Y., Taniguchi, T.; Recognition of tumor cells by Dectin-1 orchestrates

innate immune cells for anti-tumor responses. *eLife* 3: e04177, 2014. (査読有)

2. Yanai, H., Taniguchi, T.; Nucleic acid sensing and beyond: Virtues and vices of HMGB1. *J. Int. Med.* 276: 444-453, 2014. (査読有)

3. Rongvaux A, Jackson R, Harmann CC, Li T, West AP, de Zoete MR, Wu Y, Yordy B, Lakhani SA, Kuan CY, Taniguchi T, Shadel GS, Chen ZJ, Iwasaki A and Flavell RA.; Apoptotic Caspases Prevent the Induction of Type I Interferons by Mitochondrial DNA. *Cell* 159: 1563-1577, 2104. (査読有)

4. Yanai, H., Matsuda, A., An, J., Koshiba, R., Nishio, J., Negishi, H., Ikushima, H., Onoe, T., Ohdan, H., Yoshida, N., Taniguchi, T.; Conditional ablation of HMGB1 in mice reveals its protective function against endotoxemia and bacterial infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 110: 20699-20704, 2013. (査読有)

5. Negishi, H., Matsuki, K., Endo, N., Sarashina, H., Miki, S., Matsuda, A., Fukazawa, K., Taguchi-Atarashi, N., Ikushima, H., Yanai, H., Nishio, J., Honda, K., Fujioka, Y., Ohba, Y., Noda, T., Taniguchi, S., Nishida, E., Zhang, Y., Chi, H., Flavell, RA., Taniguchi, T.: Beneficial innate signaling interference for anti-bacterial responses by a TLR-mediated enhancement of the MKP-IRF3 axis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 110: 19884-19889, 2013. (査読有)

6. Ikushima, H., Negishi, H., Taniguchi, T.; The IRF family transcription factors at the interface of innate and adaptive immune responses. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology.* 78: 105-116, 2013. (査読有)

7. Atarashi, K., Tanoue, T., Oshima, K., Suda, W., Nagano, Y., Nishikawa, H., Fukuda, S., Saito, T., Narushima, S., Hase, K., Kim, S., Fritz, J. V., Wilmes, P., Ueha, S., Matsushima, K., Ohno, H., Oille, B., Sakaguchi, S., Taniguchi, T., Morita, H., Hattori, M., and Honda, K.; Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 500: 232-236, 2013. (査読有)

8. Koshiba, R., Yanai, H., Matsuda, A., Goto, A., Nakajima, A., Negishi, H.,

Nishio, J., Smale, ST., Taniguchi, T.; Regulation of cooperative function of the I12b enhancer and promoter by the interferon regulatory factors 3 and 5. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 430: 95-100, 2013. (査読有)

9. Negishi, H., Miki, S., Sarashina, H., Taguchi-Atarashi, N., Nakajima, A., Matsuki, K., Endo, N., Yanai, H., Nishio, J., Honda, K., Taniguchi T.; Essential contribution of IRF3 to intestinal homeostasis and microbiota-mediated Tslp gene induction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 109: 21016-21021, 2012. (査読有)

10. Yanai, H., Negishi, H., Taniguchi, T.; The IRF family of transcription factors: Inception, impact and implications in oncogenesis. *Oncoimmunol.* 1: 1376-1386, 2012. (査読有)

11. Yanai, H., Ban, T., Taniguchi, T.; High-mobility group box family of proteins: ligand and sensor for innate immunity. *Trends Immunol.* 33: 633-640, 2012. (査読有)

12. Negishi, H., Yanai, H., Nakajima, A., Koshiba, R., Atarashi, K., Matsuda, A., Matsuki, K., Miki, S., Doi, T., Aderem, A., Nishio, J., Smale, ST., Honda, K., Taniguchi, T.; Cross-interference of RLR and TLR signaling pathways modulates antibacterial T cell responses. *Nat. Immunol.* 13: 659-666, 2012. (査読有)

〔学会発表〕(計8件)

1. 谷口維紹、特別講演、第79回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会(北海道)

「自然免疫系における自己・非自己の識別；がん・炎症の制御機構解析とその応用」

2014年6月20日

2. Taniguchi, T. Invited speaker, Cold Spring Harbor Asia Conferences, Frontiers of Immunology in Health and Diseases (Suzhou, China)

“Self and non-self in the innate immune system; HMGB1 and CLR family in inflammation and anti-tumor immunity”

2014年9月5日

3. Taniguchi, T. Keynote Lecture, 13th International Symposium on Dendritic Cells (Tours, France) 「Signaling and Gene

Expression for Cytokines in Inflammation and Immunity; Towards Contribution to Medical Sciences」

2014年9月17日

4. Taniguchi, T. Invited speaker, Cell symposia, Hallmarks of Cancer, Asia (Beijing, China)

“Innate recognition of self-derived molecules in the regulation of inflammation and anti-tumor immunity”

2014年11月9日

5. Taniguchi, T. Keynote Lecture, 7th Annual Cancer Symposium at Harvard Medical School “Targeting the Cancer Cell and Its Microenvironment: A Synergistic Tale” (Boston, USA)

「From the discovery of a cytokine family into the realms of immunity and oncogenesis」

2014年11月18日

6. Taniguchi, T. Keynote Address, HMGB1 World Congress 2013 (New York, USA) HMGB1 as a Universal Sentinel

2013年10月9日

7. Taniguchi, T. Lecture in “Perspectives in Immunology”, 15th International Congress of Immunology (Milan, Italy)

「Regulation of inflammatory responses by HMGB1 and classical cytokines」

2013年8月27日

8. Taniguchi, T. Cold Spring Harbor Asia 2012 Symposium on Frontiers of Immunology in Health and Diseases (蘇州, 中国)

「Signaling and gene expression for old and new cytokines」

2012年9月3-7日

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: Hmgb1 コンディショナルノックアウト非ヒト動物

発明者: 谷口維紹、柳井秀元、吉田進昭

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 2012-097620

出願年月日: 2012年4月23日

国内外の別: 国内

取得状況(計2件)

名称: HMGBタンパクによって仲介される免疫応答の活性化の抑制剤及びスクリーニング方法

発明者: 谷口維紹、柳井秀元

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 5686814

出願年月日: 2011年9月14日

取得年月日: 2015年1月30日

国内外の別: 国内

名称: HMGBタンパクによって仲介される免疫応答の活性化の抑制剤及びスクリーニング方法

発明者: 谷口維紹、柳井秀元

権利者: 同上

種類: 特許

番号: ZL201180044442.0

出願年月日: 2011年9月14日

取得年月日: 2015年1月28日

国内外の別: 外国

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.iis.u-tokyo.ac.jp/~mol-immu/>

<http://www.mputc.com/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

谷口 維紹 (TANIGUCHI, Tadatsugu)

東京大学・生産技術研究所・特任教授

研究者番号: 50133616

(2) 研究分担者

柳井 秀元 (YANAI, Hideyuki)

東京大学・生産技術研究所・特任准教授

研究者番号: 70431765

根岸 英雄 (NEGISHI, Hideo)

東京大学・生産技術研究所・特任助教

研究者番号: 60514297

(3) 連携研究者

()

研究者番号: