

研究種目：特定領域研究

研究期間：2007 ～ 2011

課題番号：19059008

研究課題名（和文） 変異自己細胞に対する応答機構と制御

研究課題名（英文） Host immune response and its regulation against malignant cells

研究代表者

湊 長博 (MINATO NAGAIRO)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：40137716

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・免疫学

キーワード：がん免疫・白血病・T細胞・アナジー・G蛋白・免疫老化

1. 研究計画の概要

自然発症ガンの抑制制御に獲得免疫系を中心とする宿主応答が重要な役割を果たすことは、近年の研究により次第に明らかになりつつあるが、体内に発生する内因性変異細胞（ガン）に対して、個体は多くの場合必ずしも有効な免疫応答を発動しえないこともまたよく知られた事実である。その大きな理由の一つは、自己に由来する変異細胞に対する末梢性の自己不応答性（自己寛容）の誘導と成立にあると考えられる。本研究課題では、申請者が作成してきた自然発症白血病の遺伝子改変マウスモデルを駆使して、自己応答としての変異（白血病）細胞に対する免疫応答と寛容の分子機構およびその個体レベルにおける意義を解明し、これを基礎として自己変異細胞不応答性解除の方途の開発に資することを目的とする。

2. 研究の進捗状況

正常の加齢個体および白血病発症マウスにおいて出現する新しい記憶細胞形質（MP）の CD4+T 細胞集団（PD-1+ MP CD4+）を発見し同定した。この細胞集団は、抗原受容体刺激に対して増殖応答、T 細胞型サイトカイン産生を全く示さないが、大量の向炎症性サイトカインである Osteopontin (OPN) を産生する。また、通常の CD4+T 細胞とは全く異なった特徴的な遺伝子発現プロファイルを有し、とくに元来骨髄球系に発現される転写因子 C. EBPa を強発現し、これが上記の特徴的機能を媒介していることが示された。この遺伝子プロファイリングから、加齢に伴う PD-1+ MP CD4+T 細胞集団と白血病における同細胞とは、同等の細胞であることが明らかとなった。さらに、詳細な解析から、これらの細胞集団の

割合の増加が、いわゆる免疫老化 (Immunosenescence) およびよく知られている白血病発症にともなう強い免疫抑制 (Leukemia-associated immunodepression) の主たる原因であることが強く示唆された。これらの結果は、いわゆる免疫老化の機構に対して全く新しい概念を定住するのみならず、全身性のがん発症にともなう免疫抑制が免疫老化と同等の機構によってもたらされることを初めて明らかにするものである。

3. 現在までの達成度

自己由来の悪性変異細胞に対して免疫応答が容易に成立しがたい原因の一つを明らかにすることができた。この機構は免疫老化と同等の機序によるものと考えられ、がん免疫における全く新しい観点を導入することができたものとする。

4. 今後の研究の推進方策

今後は、すでに明らかとなった T 細胞免疫老化にかかる遺伝子発現変化をもとに、新たな遺伝子改変動物を作出・導入し、この新しい概念を個体レベルで検証するとともに、これにより、がんに対する免疫不応答性を解除するための方策を分子レベルで明らかにし、がん免疫療法のための新しいコンセプトの確立をはかる方針である。

5. 代表的な研究成果

（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 25 件）

1. Kasagi S, Kawano S, Okazaki T, Honjo T, Morinobu A, Hatachi S, Shimatani K, Tanaka Y, Minato N and Kumagai S. Anti-PD-1 antibody reduces CD4+ PD-1+ T cells and relieves the lupus-like nephritis of 1 NZB/W

- F1 mice. *J.Immunol.*, 184:2337-2347, 2010, 査読有
2. Shimatani K, Nakashima Y, Hattori M, Hamazaki Y and Minato N. Memory phenotype PD-1⁺ CD4⁺ T cells expressing C/EBP α underlie T cell immunodepression in senescence and leukemia. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 106:15807-15812, 2009, 査読有
 3. Katayama Y, Sekai M, Hattori M, Miyoshi I, Hamazaki Y and Minato N. Rap signaling is crucial for the competence of IL-7 response and the development of B-lineage cells. *Blood* 114; 1768-1775, 2009, 査読有
 4. Kometani K, Moriyama M, Nakashima Y, Katayama Y, Wang S-F, Saito T, Hattori M and Minato N. Essential role of Rap signal in pre-TCR mediated β -selection in $\alpha\beta$ T cell development. *Blood* 112; 4565-4573, 2008, 査読有
 5. Lin D Y, Tanaka Y, Iwasaki M, Gittis A G, Su H-P, Mikami B, Okazaki T, Honjo T, Minato N and Garboczi D N. Structure of the human programmed death (PD)-1 ligand and its complex with PD-1 that inhibits immune responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 105:3011-3016, 2008, 査読有
 6. Wang S-F, Aoki M, Shinozuka Y, Nakashima Y, Tanaka H, Taniwaki F, Hattori M and Minato N. Development of Notch-dependent T cell leukemia by deregulated Rap1 signaling. *Blood* 111:3011-3016, 2008, 査読有
 7. Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, Okazaki T, Tanaka Y, Yamaguchi K, Higuchi T, Yagi H, Takakura K, Minato N, Honjo T and Fujii S. PD-L1 and tumor-infiltrating CD8⁺ T lymphocytes are independent prognostic factors of human ovarian cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104; 104:3360-3365, 2007, 査読有
 8. Kitamura T, Kometani K, Hashiba H, Matsunaga A, Miyoshi H, Hosogi H, Aoki M, Oshima M, Hattori M, Takabayashi A, Minato N and Taketo M. Intestinal tumors inactivated in TGF- β signaling secrete CCL9 and recruit CCR1⁺ myeloid cells that help invasion. *Nature Gen.* 39:467-475, 2007, 査読有
 9. Minato N, Kometani K and Hattori M. Regulation of immune responses and hematopoiesis by the Rap1 signal. (Review) *Adv. Immunol.* 93: 229-264, 2007, 査読有
 10. Hamazaki Y, Fujita H, Kobayashi T, Choi Y, Scott H, Matsumoto M and Minato N. Medullary thymic epithelial cells expressing Aire represent a unique lineage derived from claudin-expressing cells. *Nature Immunol.* 8:304-311, 2007, 査読有

〔学会発表〕 (計 2 件)

1. KTCC 国際シンポジウム 2009 年 6 月 1 日
京都大学医学部芝蘭会館(京都市)

「Memory phenotype PD-1⁺ CD4⁺ T cells expressing C/EBP α underlie the global T cell immunodepression in senescence and malignancy」

2. 日本免疫学会シンポジウム 2009 年 12 月 3 日、大阪国際会議場(大阪市) 「Human gamma delta T cells and cancer immunotherapy」

〔図書〕 (計 1 件)

Janeway's 免疫生物学(原書第 7 版)南江堂
(分担翻訳)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 3 件)

名称：細胞表面機能分子の細胞外領域多量体
発明者：田中義正、湊長博
権利者：京都大学、小野薬品
種類：PCT 国際出願
番号：PCT/JP2007/54052
出願年月日：2007 年 3 月 2 日
国内外の別：国外

名称：ビスフォスホン酸誘導体を含む医薬組成物
発明者：田中義正、林衡佑、松本健司、湊長博
権利者：京都大学、アステラス製薬
種類：国際特許
番号：2009-207958
出願年月日：2009 年 9 月 9 日
国内外の別：国外

名称：新規リンパ球処理剤
発明者：田中義正、湊長博
権利者：京都大学、アステラス製薬
種類：国際特許
番号：2009-162430
出願年月日：2009 年 7 月 9 日
国内外の別：国外

〔その他〕

<http://immsself.umin.jp/>