

令和 4 年 4 月 28 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02937

研究課題名(和文) 新規の癌抗原CD147を標的とする適応免疫最適化と尿路性器腫瘍での応用展開

研究課題名(英文) Adaptive immunity optimization targeting the novel cancer antigen CD147 and its application development in urinary genital tumors

研究代表者

那須 保友 (Nasu, Yasutomo)

岡山大学・医歯薬学域・教授

研究者番号：20237572

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、癌細胞表面に強く発現する癌抗原CD147を標的とする抗癌免疫活性化治療薬としてのCD147-cytokine融合タンパク質群を用いて、抗原提示細胞分化の際のどのような細胞内シグナルが癌抗原クロスプレゼンテーション機構に関与するかを明らかにするものであり、一定の成果を得た。また、泌尿器科領域における癌ワクチン効果を期待した癌治療薬の開発の観点から、癌抗原CD147に対する抗腫瘍効果における免疫原性がCD147タンパク質のどの部分に存在するのかを明らかにするための研究を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗癌免疫の主体となる樹状細胞の分化過程で、どのように癌抗原提示能が確立されていくのか、その分子機構の多くは未だ解明されていない。本研究では、独自に開発した癌抗原CD147を標的とする抗癌免疫活性化治療薬としてのCD147-cytokine融合タンパク質群を用いて、それらの抗腫瘍効果に基づき、樹状細胞の癌抗原提示能を確立させる分子基盤を解明するための研究を行った。当該成果に基づき、CD147癌抗原に対する抗原提示能獲得・適応免疫の最適化の観点から、難治性尿路性器癌に対する新規の癌治療ワクチン創薬につなげる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we used the CD147-cytokine fusion protein group as an anticancer immunostimulatory therapeutic agent targeting the cancer antigen CD147, which is strongly expressed on the surface of cancer cells. We aimed to clarify any intracellular signal during antigen-presenting cell differentiation which is involved in the cancer antigen cross-presentation mechanism, and some results were obtained. In addition, from the viewpoint of developing a cancer therapeutic drug that is expected to have a cancer vaccine effect in the urology field, we are conducting research to clarify in which part of the CD147 protein the immunogenicity in the antitumor effect against the cancer antigen CD147 is present.

研究分野：泌尿器科

キーワード：免疫原性 CD147 サイトカイン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

癌標的医療の近年の研究開発においては、新たな分子標的薬の探索とともに癌治療ワクチンの創製、特に、その臨床効果の検証と効果増強法の開発が中心課題となっている。我々は、新規の癌治療法「癌治療遺伝子 REIC/Dkk-3 を用いた前立腺癌に対する in-situ 遺伝子治療」の臨床研究を実施し、「癌細胞の選択的アポトーシス」と「抗癌免疫の活性化」による相乗的效果増強作用(自己癌ワクチン化)が誘導されることを実証した。特に、抗癌サイトカイン様作用を有する REIC タンパク質が、ヒト生体内において樹状細胞と細胞傷害性 T リンパ球を誘導することが示唆されている。また、近年、分泌型 REIC タンパク質が、Wnt シグナル inhibitor としての作用の他にサイトカイン GM-CSF に類似した抗癌免疫活性を持ち、樹状細胞の分化誘導を伴いながら生体内で抗癌免疫を賦活化することが示された。REIC は抗癌免疫治療における新規医薬候補としての期待が高い。一方、抗癌免疫医薬の開発の標的として、癌増悪因子：CD147 タンパク質が近年注目されてきている。尿路性器癌を含むほぼ全て癌種でその発現が増強しており、癌浸潤・転移、腫瘍増殖を引き起こす細胞膜タンパク質である。そして世界では、癌ワクチン効果を期待した各種癌治療薬の開発が進められ、強い癌抗原提示能を有する樹状細胞をいかに誘導するかが重要課題となっていた。

2. 研究の目的

泌尿器科領域においては、癌ワクチン効果を期待した種々の癌治療薬の開発が進められているが、樹状細胞等の癌抗原提示細胞の分化過程でどのように癌抗原提示能が確立されるのか、また、樹状細胞を分化誘導するサイトカインシグナル(転写因子：STAT を活性化)および Wnt シグナルがどのように癌抗原クロスプレゼンテーション機構を構築するののかについては、ほとんど解明されていない。これらを背景に本研究では、癌抗原クロスプレゼンテーション機構における細胞内シグナルについて学術的「問い」を設定し、樹状細胞における癌抗原クロスプレゼンテーション機構に関与する各因子の動態に着目して研究を実施した。

3. 研究の方法

癌抗原 CD147 に対する抗癌免疫活性化治療薬としての融合タンパク質群の遺伝子コンストラクトを独自に設計し、CD147 を含む融合タンパク質を作製・精製した。そして、これら抗癌免疫活性化治療薬としての CD147-cytokine 融合タンパク質等を用いた担癌マウスモデル治療実験を行った。比較的免疫原性が高いと考えられるマウス由来のメラノーマ細胞株および比較的免疫原性が低いと考えられる前立腺癌細胞株において CD147 融合タンパク質等を用いた担癌マウス治療実験を実施し、抗腫瘍効果を確認した。さらに癌抗原 CD147 に対する抗腫瘍効果における免疫原性が、癌抗原 CD147 のどの領域に存在するのかを明らかにするための研究を実施した。これらの実験を、樹状細胞等の抗原提示細胞における CD147 癌抗原提示能獲得の機序についての解析基盤を確立することを目的に実施した。

4. 研究成果

全長 CD147 タンパク質を含むサイトカイン融合タンパク質がマウスにおいて抗腫瘍効果を発揮する最適条件の検討を行った。結果として、これまでで最大の抗腫瘍効果を得る治療的投与条件を明らかにすることができた。一方で、我々は既に CD147 タンパク質を各部位に分割することにより、CD147 の各部分領域についての免疫原性解析を実施するための基盤を確立している。現在進行中の研究を含め、C57BL/6 マウスにおいて前立腺癌由来の RM9 細胞、メラノーマ由来の B16 細胞、大腸腫瘍由来の MC38 細胞を用いて免疫応答性のマウス皮下腫瘍モデルを作成し、腫

瘍内 CD8 リンパ球、Treg 細胞等を中心に免疫学的解析を進めている。本研究は、癌細胞表面に強く発現する癌抗原 CD147 を標的とする抗癌免疫活性化治療薬としての CD147-融合タンパク質群を用いて、抗原提示細胞分化の際のどのような細胞内シグナルが癌抗原クロスプレゼンテーション機構に關与するかを明らかにするものであり、現在までに一定の成果を得た。これらの研究成果を踏まえて、泌尿器科領域における癌ワクチン効果を期待した癌治療薬の開発の観点から、癌抗原 CD147 に対する抗腫瘍効果における免疫原性が CD147 タンパク質のどの部分に存在するのかを明らかにしていく。また、我々が独自に作成した CD147 部分タンパク質-サイトカイン融合タンパク質について、抗癌免疫治療薬候補として最適化していく方針である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	定平 卓也 (Sadahira Takuya) (20733322)	岡山大学・大学病院・助教 (15301)	
研究分担者	渡邊 豊彦 (Watanabe Toyohiko) (30432644)	岡山大学・ヘルスシステム統合科学学域・教授 (15301)	
研究分担者	植木 英雄 (Ueki Hideo) (90537218)	岡山大学・医学部・技術専門職員 (15301)	

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