

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 1日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2009～2010

課題番号：21689031

研究課題名（和文）

悪性黒色腫の転移促進因子インテグリン $\alpha v \beta 3$ の機能解析と治療制御に関する検討

研究課題名（英文）

Functional significance of integrin- $\alpha v \beta 3$ in the regulation of metastatic potential of malignant melanoma and its therapeutic implication

研究代表者

地主 将久（JINUSHI MASAHISA）

北海道大学・遺伝子病制御研究所・准教授

研究者番号：40318085

研究成果の概要（和文）：

悪性黒色腫の進展、治療応答性を調節する因子としてのインテグリン $\alpha v \beta 3$ の重要性を検証した。抗がん剤、B-RAF キナーゼ阻害剤への治療抵抗性を獲得した腫瘍細胞は、インテグリン $\alpha v \beta 3$ 発現が亢進しており、樹状細胞上のリガンドと結合することで免疫寛容を惹起すること、この抗腫瘍免疫応答障害が治療抵抗性獲得に関連することを明らかとした。以上は、悪性黒色腫の治療抵抗性と免疫応答抑制との分子連関を明らかにした点で重要な成果である。

研究成果の概要（英文）：

We evaluated the role of integrin- $\alpha v \beta 3$ on the regulation of prognosis and therapeutic response of malignant melanoma. The melanoma cells that acquire the resistance to anticancer drugs displayed a significant upregulation of integrin- $\alpha v \beta 3$. The integrin- $\alpha v \beta 3$ on the chemoresistant melanoma manipulates dendritic cells to induce tolerogenic activities, thereby impairing antitumor immune responses. These findings verified novel molecular machineries whereby tumor resistance to anticancer therapeutics is associated with impairment of host antitumor immunity.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2010年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
年度			
年度			
年度			
総計	9,300,000	2,790,000	12,090,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、皮膚科学

キーワード：腫瘍免疫、免疫療法、皮膚腫瘍学、腫瘍生物学、臨床腫瘍学

1. 研究開始当初の背景

悪性黒色腫の進展、治療応答性を規定する因子として、RAS、p16-INK4A など腫瘍細胞内の遺伝子変異の影響にくわえて、血管内皮細胞、ストローマ細胞、炎症細胞の影響が、近年になり明らかとなった。申請者はインテグリン $\alpha v \beta 3$ リガンド MFG-E8 による悪性黒色腫増殖活性についてこれまで報告してきた。

2. 研究の目的

インテグリン $\alpha v \beta 3$ と、マクロファージなど微小環境より産生される其のリガンド群との相互による、悪性黒色腫の転移能や治療抵抗性獲得に至る分子メカニズムの解明と、新たな治療制御法の開発を趣旨とする。

3. 研究の方法

マウス、ヒト悪性黒色腫細胞を対象として、インテグリン $\alpha v \beta 3$ の発現パターンの検証を行う。さらに、抗体や干渉 RNA 導入による阻害に伴う *in vivo* での腫瘍増殖活性の変化、さらに化学療法や分子標的療法(特に B-RAF kinase 阻害剤)併用時における抗腫瘍活性の変化や、それらの誘引となる分子機構の検証を遂行する。

4. 研究成果

悪性黒色腫の進展や治療抵抗性にインテグリン $\alpha v \beta 3$ 、およびそのリガンド群が果たす役割についての機能解析、およびその治療的制御法の開発を視野に入れて研究を展開し、インテグリン $\alpha v \beta 3$ リガンド MFG-E8 が、抗がん剤投与に伴う宿主免疫応答抑制に寄与する因子であることや、メラノーマ幹細胞における治療抵抗性にインテグリン $\alpha v \beta 3$ 発現細胞が寄与することを明らかとしてきた (Jinushi M, J Exp Med, 2009: PNAS, 2011)。さらに、申請者はメラノーマ細胞が新規分子標的剤 B-RAF キナーゼ阻害剤に対する耐性を獲得することで、慢性恒常的な ATM を介した

DNA 損傷経路活性や NF- κ B 炎症シグナル活性を介して、インテグリン $\alpha v \beta 3$ が誘導されることを明らかとした。さらに B-RAF キナーゼ阻害剤不応性のメラノーマ細胞は、インテグリン $\alpha v \beta 3$ を介した樹状細胞による細胞貪食を促進することで、抗原特異的な抗腫瘍免疫応答を負に制御することを明らかとした (Jinushi M, Cancer Research, 2012)。

以上より、メラノーマ細胞の B-RAF キナーゼ阻害剤耐性機構として通常知られている MAP キナーゼ経路の遺伝子変異に加えて、DNA 修復応答活性を介したインテグリン $\alpha v \beta 3$ 発現誘導と腫瘍免疫抑制を介したあらたな腫瘍進展メカニズムの存在を明らかとした。

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 4 件)

- 1 Jinushi M*, Chiba S, Baghdadi M, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Yoshiyama H, Yagita H, Uede T & Takaoka A. ATM-mediated DNA damage signals suppress antitumor immunity by integrin- $\alpha v \beta 3$ -dependent mechanisms. *Cancer Res.* 72: 56-65 (2012). doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2028
- 2 Jinushi M*, Chiba S, Yoshiyama H, Masutomi K, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Yagita H, Takaoka A & Tahara H. Tumor-associated macrophages regulate tumorigenicity and anticancer drug responses of cancer stem/initiating cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108:12425-12430 (2011). doi: 10.1073/pnas.1106645108

- 3 Schoenfeld J, **Jinushi M**, Nakazaki Y, Wiener D, Park J, Soiffer R, Neuberg D, Mihm M, Hodi FS & Dranoff G*. Active Immunotherapy Induces Antibody Responses that Target Tumor Angiogenesis. *Cancer Res.*, 70: 10150-10160 (2010).
doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1852
- 4 **Jinushi M**, Sato M, Nagai S, Kanamoto A, Itoh A, Koyasu S, Dranoff G & Tahara H*. Milk-fat globule EGF-8 triggers tumor destruction through coordinated cell-autonomous and immune-mediated mechanisms. *J. Exp. Med.*, 206:1317-1326 (2009).
doi: 10.1084/jem.20082614

[学会発表] (計 6 件)

1. **Jinushi M**, Chiba S, Takaoka A, Uede T, Hideo Y. ATM-mediated DNA damage signals suppress antitumor immunity by integrin- $\alpha v \beta 3$ -dependent mechanisms. 第 68 回日本癌学会学術集会, International Symposium, October 3-5, 名古屋, 2011.
2. **Jinushi M**. Tumor-associated macrophages regulate tumorigenicity and anticancer drug responses in MFG-E8-dependent manner. 第 9 回日本臨床腫瘍学会, シンポジウム July 21-23, 横浜, 2011.
3. **Jinushi M**, Tahara H & Dranoff G. *In situ* antitumor immunotherapy with pharmacological blockade of MFG-E8 and chemotherapy against tumors.

Symposium; "Immunology" session, 100th AACR Annual Meeting. April 18-22, Washington DC, USA, 2010.

4. **Jinushi M**, Dranoff G, Tahara H. *In situ* antitumor immunotherapy with pharmacological blockade of MFG-E8 and chemotherapy against solid and hematological tumors. 第 68 回日本癌学会学術集会, International Symposium, October 1-3, 横浜, 2009.
5. **Jinushi M** & Tahara H. The critical role of MFG-E8 in inflammation and cancer. International Conference of Macrophage; July 4-5, Kanazawa, Japan, 2009.
6. **Jinushi M**. MFG-E8: Negative regulator and potential biomarker to predict the clinical activities of GVAX. US-Japan Workshop on immunological molecular marker in oncology. March 23-24, Hawaii, USA, 2009.

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 抗がん剤
 発明者: 地主将久、田原秀晃
 権利者: 東京大学
 種類: 特許
 番号: PCT/JP2009/001940
 出願年月日: 2009 年 4 月 28 日
 国内外の別: 国際出願 (米国)

[その他]

ホームページ等

<http://www.igm.hokudai.ac.jp/vec/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

地主 将久 (JINUSHI MASAHISA)

北海道大学・遺伝子病制御研究所・准教授

研究者番号：40318085

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：