

令和 6 年 9 月 17 日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07107

研究課題名（和文）上皮細胞による非古典的MHC-I認識と変異細胞排除の抑制

研究課題名（英文）Recognition of non-canonical MHC-I by epithelial cells and elimination of transformed cells

研究代表者

鴨下 渚（Kamoshita, Nagisa）

早稲田大学・理工学術院・研究助手

研究者番号：30835814

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：上皮細胞層に発現するMHC-Ibを刺激することで、リバースシグナルにより細胞死を誘導することがわかってきた。この機構の解明に必須であるMHC-Ibのリガンド候補分子を同定し、MHC-Ibを介した細胞死誘導機構について解析した。同定したリガンドとMHC-Iの最小結合部位のペプチドは、*in vitro*で細胞死を誘導した。加えて、同ペプチドによって刺激されたMHC-Ibは、MAPK経路を活性化していた。これにより、Caspase3の活性化を介したApoptosisであることがわかってきた。さらに、同ペプチドをマウス*in vivo*での発がん実験に適用したところ、発がんを抑制する結果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、がん変異細胞の排除を抑制する機構を解明した。このMHC-Ibによる抑制機構を解除することで、MHC-Ia/AlIRによる変異細胞の排除シグナルをより効率的に促進でき、予防するための治療法確立に繋がる。本研究で解明される抑制機構を解除することは、まさにこのがん変異細胞の排除を促進するために有効な手段である。そのため、予防的にがん変異細胞を排除する医療の確立に大きく貢献する。

研究成果の概要（英文）：It has been found that stimulated MHC-Ib expressed on epithelial cells induces cell death through the reverse signaling. Identification of candidate ligand molecules for MHC-Ib, which is essential for elucidating the reverse signaling mechanism, and analysis of the cell death induction mechanism via MHC-Ib were conducted. The minimal peptide of the identified ligand binding with MHC-I induced cell death *in vitro*. Additionally, MHC-Ib stimulated by the minimal peptide activated the MAPK pathway. This revealed that the induced cell death is through Apoptosis mediated by Caspase3 activation. Furthermore, application of the peptide in mouse *in vivo* experiments resulted in suppression of carcinogenesis.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：発がん制御 超早期がん

1. 研究開始当初の背景

細胞内異常を細胞外に提示するクラス I-MHC (MHC-I: class I Major Histocompatibility Complex) は、免疫細胞のみが認識する。このコンセンサスがある一方で、申請者の所属グループは非免疫細胞である上皮細胞が、隣接するがん変異細胞の MHC-I を認識することを世界に先駆けて示してきた。この認識機構の中核を担う分子として、正常細胞に発現する機能未知の分子 (AltR: suboptimal Alteration Recognizing protein) を同定した。この AltR は、がん変異細胞が提示する MHC-I を認識し、がん変異細胞に対する攻撃能を惹起する。これは、上皮細胞が免疫細胞様の機能を有することを例示する、新たな生命現象の制御機構の発見である。

上皮細胞と変異細胞の共培養条件下において、AltR は転写因子 Runx2 を介して正常細胞側で発現誘導される。誘導された AltR は、SHP2/ROCK2 経路を介して骨格形成因子 Filamin の集積を促進する。加えて、Ca²⁺シグナルにより変異細胞へと向かうための偏向性移動を生じさせる。MHC-I/AltR の相互作用は、これら 2 つの効果 (骨格形成因子の集積と偏向性移動) を正に制御することで、がん変異細胞の排除を促す。

2. 研究の目的

最近申請者は、イヌの非古典的 MHC-Ib の変異細胞側でのノックアウトが、変異細胞の排除を促進するという独自の知見を得ている。すなわち、イヌの非古典的 MHC-Ib が変異細胞の排除に対して抑制的に働くことを意味する。そこで本研究では、非古典的 MHC-Ib による MHC-I/AltR 依存的シグナルに対する抑制機構を明らかにすることで、上皮細胞による排除能-惹起機構の詳細を解明する。

3. 研究の方法

本研究では、がん変異細胞の非古典的 MHC-Ib シグナルが、正常細胞の抗腫瘍能に対して「抑制」的に働く機構を解明する。この解析にあたり、申請者の所属グループがすでに明らかにした MHC-Ia/AltR による変異細胞の排除機構との関連性を中心として解析を進めていく。

具体的には、以下の 3 点を明らかにする。

Q1: MHC-Ib は MHC-Ia/AltR による変異細胞の排除機構に対して抑制的に機能するの
か？

MHC-Ib が抑制性シグナルとして働くかを確認・検証する。

Q2: MHC-Ib は正常細胞のどの受容体と相互作用するのか？

BLI 法を用いて網羅的に MHC-Ib のカウンターパートを探索する。

Q3: 肺 *in vivo* 細胞競合モデルでの MHC-Ib とカウンターパートの評価。

MHC-Ib による抑制機構を、マウスを用いたより生理的な条件で明らかにする。

4. 研究成果

Q1: MHC-Ib は MHC-Ia/AltR による変異細胞の排除機構に対して抑制的に機能するの
か？

MHC-Ib が抑制性シグナルとして働くかを確認・検証する。

イヌの MHC-Ib は Extrusion シグナルを抑制するのではなく、細胞死シグナルを積極的に促進することで、がん変異細胞に細胞死を促進していることがわかった。また、同時に Extrusion の効率は低下していた。さらに、全体の細胞排除の総数を

観察すると、MHC-1b シグナルを促進したときは、促進していないときに比べて、ほとんど変わりがなかった。そのため、MHC-1b シグナルは MHC-1a シグナルを抑制したのではなく、細胞死シグナルを促進することで、相対的に Extrusion 効率が減少していたと考えられる。

Q2: MHC-1b は正常細胞のどの受容体と相互作用するのか？

BLI 法を用いて網羅的に MHC-1b のカウンターパートを探索する。

BLI 法を基にしたスクリーニングの確立には、いくつか問題が生じた。そのため、ペプチドアレイを用いたスクリーニングを用いた。その結果、機能未知の形質膜タンパク質が同定された。今後、MHC-1b との関連を解析していく予定である。

Q3: 肺 *in vivo* 細胞競合モデルでの MHC-1b とカウンターパートの評価。

MHC-1b による抑制機構を、マウスを用いたより生理的な条件で明らかにする。

ウレタンをマウス腹腔に注入することで、肺に特異的に発がんを誘導できる。この発がんモデルには、A/J マウスのメスを用いるが同マウスでは遺伝子改変の難しさがある。そこで、ICR 系統、B6 系統など他のマウス系統を用いた発がん効率の検討をおこなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ayukawa Shiyu, Kamoshita Nagisa, Nakayama Jun, Teramoto Ryohei, Pishesha Novalia, Ohba Kenji, Sato Nanami, Kozawa Kei, Abe Hikari, Semba Kentaro, Goda Nobuhito, Fujita Yasuyuki, Maruyama Takeshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Epithelial cells remove precancerous cells by cell competition via MHC class I?LILRB3 interaction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 1391 ~ 1402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-021-01045-6	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ayukawa Shiyu, Kamoshita Nagisa, Maruyama Takeshi	4. 巻 45
2. 論文標題 Epithelial recognition and elimination against aberrant cells	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Seminars in Immunopathology	6. 最初と最後の頁 521 ~ 532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00281-024-01001-0	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 鮎川志優, 鴨下渚, 丸山剛
2. 発表標題 AItR on epithelial cells recognizes MHC-I to eliminate precancerous cells.
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鮎川志優, 鴨下渚, 丸山剛
2. 発表標題 上皮細胞はAItR-MHC-Iの相互作用を介して前がん細胞を押し出し排除する
3. 学会等名 第95回 日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鮎川志優, 鴨下渚, 丸山剛
2. 発表標題 Epithelial cells remove precancerous cells by cell competition via MHC class I-AltR interaction
3. 学会等名 第81回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鮎川志優, 鴨下渚, 丸山剛
2. 発表標題 Epithelial Cells Remove Precancerous Cells by Cell Competition via MHC class I-AltR Interaction
3. 学会等名 7th JCA-AACR Special Joint Conference "The Latest Advances in Pancreatic Cancer Research: From Basic Science to Therapeutics" (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鮎川志優, 鴨下渚, 丸山剛
2. 発表標題 上皮細胞はMHC-I - LILRB3の相互作用を介した細胞競合によりがん変異細胞を排除する
3. 学会等名 2022年度日本生化学会関東支部例会
4. 発表年 2022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
---------	---------