

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24650628

研究課題名(和文)細胞リプログラミングによる新しいがんワクチン開発

研究課題名(英文)A novel cancer vaccine produced with cell reprogramming

研究代表者

清野 研一郎(seino, kenichiro)

北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授

研究者番号：20312845

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：近年、自己複製能を持ち多分化能を有するがん幹細胞の存在が提唱されている。がんの新しい治療法を考えた場合、このがん幹細胞を標的にすることは非常に高い効果が期待される。本研究ではがん幹細胞の免疫学的特性を分析した。マウスグリオーマ幹細胞と非幹細胞の比較に置いて、前者においてMHC class Iの発現が高い事を見出した。同分子はNK細胞の抑制因子として知られる。そこで、NK細胞による細胞傷害試験を行うと、前者の方が殺されにくかった。即ち、がん幹細胞はNK細胞の機能を抑制する事でその腫瘍形成能を獲得している可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：Recently, it has been suggested that there is a stem cell fraction in cancer. To establish an efficient therapy against cancer, it is reasonable to target the cancer stem cells. In this study, we have examined immunological features of cancer stem cells. We have obtained mouse glioma stem and non-stem cells. When examined their cell surface phenotype, we found that MHC class I was expressed higher in the stem cells than in non-stem cells. MHC class I is known as a suppressor molecule for NK cells. Then, we performed NK cell mediated cytotoxicity assay. In this assay, the cancer stem fraction were killed more than non-stem fraction. Therefore, it was suggested that cancer stem cells suppress NK cell function and then obtained the tumor-initiating capacity.

研究分野：免疫学

科研費の分科・細目：腫瘍免疫

キーワード：がん幹細胞

1. 研究開始当初の背景

近年、細胞の分化状態の可塑性について新たな知見が集積している。その最たるものがiPS細胞に代表されるリプログラミングであり、理論的には細胞を様々な分化状態へ変化させる事が可能になる事も予想される。がん細胞についても同様であり、自己複製能を持ち多分化能を有するがん幹細胞の存在が提唱されている。がんの新しい治療法を考えた場合、このがん幹細胞を標的にすることは非常に高い効果が期待される。

2. 研究の目的

がん幹細胞の分化状態を変化させ、免疫系によって認識されやすい状況を作り出せるかどうか検討する。また、がん幹細胞の免疫学的特性を分析する。

3. 研究の方法

幹細胞マーカーとしてCD133やSPを用い、がん幹細胞を抽出した。これにCEBPaやPu.1といった転写因子を遺伝子導入し抗原提示細胞の様に变化するかどうか検討した。また、マウスグリーマ細胞のうち、幹細胞性を持つものと持たないものを入手し、それらを免疫細胞を共存させた際の変化を検討した。

4. 研究成果

がん細胞へのCEBPaやPu.1の導入では、予想されたほどの分化状態の変化は見られなかった。別の細胞としてB細胞においても同様であり、細胞周期の同期や遺伝子導入効率の更なる検討が必要であると考えられた。マウスグリーマ幹細胞と非幹細胞の比較

に置いて、前者においてMHC class Iの発現が高い事を見出した。同分子はNK細胞の抑制因子として知られる。そこで、NKT細胞による細胞傷害試験を行うと、前者の方が殺されにくかった。即ち、がん幹細胞はNK細胞の機能を抑制する事でその腫瘍形成能を獲得している可能性が考えられた。

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)

Wada H, Kojo S, and Seino K. Mouse models of human INAD by PlA2g6 deficiency. *Histol Histopathol*. 28: 965-9, 2013 (査読あり)

工藤浩也、和田はるか、清野研一郎. 細胞治療による免疫寛容の誘導. 今日の新移植 25巻4号、293-300.2012(査読なし)

清野研一郎. 移植免疫制御を担うNKT細胞. 血液フロンティア 23巻7号、41-45. 2012(査読なし)

工藤浩也、和田はるか、清野研一郎. 移植と免疫. *medicina* 50巻3号、416-418. 2012(査読なし)

[学会発表](計 12件)

Kojo S, Yamanaka H, Wada H, Harada M, Nyambayar D, Taniguchi M, Seino K. Transcriptional regulator bHLHe40 works as a cofactor of T-bet in the regulation of iNKT cell IFN-g production. 第42日本免疫学会、幕張、2013年12月11-13日

Haruka Wada, Ken-ichiro Seino.
Induction of M2-like immunoregulatory
cells from ES cells. 4th Synthetic
Immunology Workshop, 京都, 2013年11
月15-16日

Hiroya Kudo, Haruka Wada, Satoshi Kojo,
Tatsuya Chikaraishi, Ken-ichiro Seino.
Induction of M2-like immunoregulatory
cells from ES cells. 15th
International Congress for Immunology,
Milan, August 22-27, 2013

Hiroya Kudo, Haruka Wada, Satoshi Kojo,
Tatsuya Chikaraishi, Ken-ichiro Seino.
A novel methodology of immune
regulation using pluripotent stem
cells. ISSCR 11th Annual Meeting,
Boston, June 12-15, 2013

清野研一郎. 多能性幹細胞を用いた再生
医療時代の免疫制御. 第113回日本外科
学会定期学術集会、福岡、2013年4月
11-13日

工藤浩也、和田はるか、香城諭、力石辰
也、清野研一郎. 多能性幹細胞を用いた
免疫制御法に関する研究. 第12回日本
再生医療学会、横浜、2013年3月21-23
日

Hiroya Kudo, Haruka Wada, Satoshi Kojo,
Tatsuya Chikaraishi, Ken-ichiro Seino.
A novel methodology of immune
regulation using pluripotent stem
cells. CiRA International Symposium
2013, Kyoto, 2013年3月11日

工藤浩也、和田はるか、香城諭、力石辰
也、清野研一郎. 多能性幹細胞を用いた
免疫制御法に関する研究. 第41回日本
免疫学会、神戸、2012年12月5-7日

工藤浩也、和田はるか、香城諭、力石辰
也、清野研一郎. 多能性幹細胞を用いた
免疫制御法に関する研究. 第48回日本
移植学会、名古屋、2012年9月20-22
日

工藤浩也、和田はるか、香城諭、力石辰
也、清野研一郎. 多能性幹細胞を用いた
免疫制御法に関する研究. 第16回北海
道移植フォーラム、旭川、2012年7月
14日

Ken-ichiro Seino. A novel methodology
of immune regulation using
pluripotent stem cells. 第33回日本
炎症・再生医学会、福岡、2012年7月5
日 (international、招請)

清野研一郎. 再生医学時代における新し
い免疫制御法の考え方. 第21回泌尿器
科分子・細胞研究会、札幌、2012年2
月10日 (招請)

〔図書〕(計 1件)

清野研一郎. 移植片に対する反応. in 標準
免疫学第3版、監修：谷口克、発行：医学書
院、212-215. 2013

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況 (計 0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.igm.hokudai.ac.jp/Immunobiology-Web/Home.html>

6．研究組織

(1)研究代表者

清野 研一郎 (Kenichiro Seino)

北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授

研究者番号：20312845

(2)研究分担者

和田 はるか (Haruka Wada)

北海道大学・遺伝子病制御研究所・講師

研究者番号：70392181

(3)連携研究者

()

研究者番号：