

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 4 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860316

研究課題名(和文) がん関連分子パターンの同定とそれによる自然免疫受容体活性化メカニズムの解析

研究課題名(英文) Cancer immunosurveillance mediated by innate immune receptors

## 研究代表者

生島 弘彬 (Ikushima, Hiroaki)

東京大学・生産技術研究所・助教

研究者番号：80719154

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：古くから体内の免疫系ががん細胞を認識し排除することが分かっていたが、その機構としては、適応免疫系によるがん細胞の認識機構がよく知られており、免疫系のもう一つの軸である自然免疫系がどのようにしてがん細胞を認識し、その排除を促しているのか、という点については不明な点が多く残されていた。本研究では、自然免疫受容体がん細胞を認識し、その排除を促していることを世界に先駆けて明らかにした。今後、自然免疫系の活性化を通じた、新しいがんの治療法や予防法の開発へとつながると期待される。

研究成果の概要(英文)：The critical role of innate immune receptors in mediating innate and adaptive immune responses against invading pathogens is well known. However, it has been enigmatic if and how these receptors contribute to anti-tumor responses. In this study, we demonstrated that the dendritic cells and macrophages produce an innate immune receptor called Dectin-1 which recognizes a molecule found on the surface of some, but not all, types of tumor cell. In doing so, Dectin-1 activates a critical signaling pathway and directs the activity of the natural killer cells so that they can effectively kill tumor cells.

研究分野：腫瘍学

キーワード：抗腫瘍免疫 自然免疫

1. 研究開始当初の背景

がんに対する免疫療法というスキームは、これまで主に適応免疫という観点から捉えられてきており、適応免疫への橋渡しをしていることが知られている自然免疫が、がんに対する免疫監視機構においてどのような働きをしているのかという点は、未解明な点が多く残されている。

2. 研究の目的

本研究では、自然免疫受容体が如何にしてがん細胞が持つ「がん関連分子パターン (tumor-associated molecular pattern; TAMP)」を認識し、それによって自然免疫システムの活性化が惹起され、がんの増殖に対する生体の「防波堤」として機能しているのかという点を明らかにすることで、がん免疫研究に新たなパラダイムをもたらし、がんの予防・治療に貢献することを目指した。

3. 研究の方法

本申請者はこれまでに、皮膚がんの一つである悪性黒色腫 (メラノーマ) 細胞と NK (natural killer) 細胞を共培養した際にみられる NK 細胞のがん細胞傷害活性が、さらに脾臓由来の CD11b<sup>+</sup>細胞または CD11c<sup>+</sup>細胞を共培養することで増強されることを確認した。この結果は、自然免疫担当細胞ががん細胞を何らかの形で認識し、NK 細胞のがん細胞傷害活性を増強していることを示唆するものである。さらに、各種遺伝子欠損マウスを用いた検討の結果、がん細胞を認識した CD11b<sup>+</sup>/CD11c<sup>+</sup>細胞における転写因子 IRF5 (Interferon Regulatory Factor 5) の機能によって NK 細胞が活性化され、その結果がんの進展が障害されていることが明らかとなった。IRF5 は各種自然免疫受容体の下流で機能していることが知られており、一連の知見は「がん関連分子パターン (tumor-associated molecular pattern: TAMP)」の存在とそれが活性化する自然免疫受容体の存在、という仮説を提起するものである。そこで、本研究では以下の2点について検討を進めた。

(1) 自然免疫担当細胞に発現し、がん細胞を認識する受容体の同定

自然免疫担当細胞に発現し、IRF5 を活性化し得る自然免疫受容体としては Toll-like receptor や C-type lectin receptor がこれまでに報告されている。そのため、これらの受容体が欠損したマウスを用い、移植したメラノーマの進展が亢進するかを、肺転移を観察することで検討した。また、それらの受容体の欠損によりメラノーマ細胞による IRF5 の活性化が観察できなくなるか、また、CD11b<sup>+</sup>/CD11c<sup>+</sup>細胞による NK 細胞のがん細胞傷害活性の亢進作用が見られなくなるかについても評価した。

(2) 1 で同定された受容体によって認識されるがん細胞上の分子、すなわち「がん関連分子パターン」の発現状況の検討

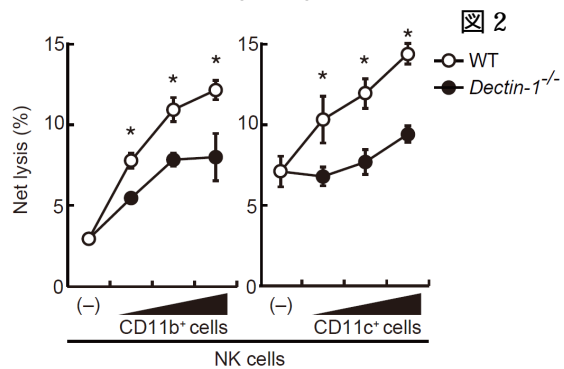
1 で同定された受容体のリガンド分子に関して、各種癌細胞における発現状況を検討するために、可溶性の受容体タンパク質を作成し、それによる各種癌細胞の標識状況を flow cytometry にて検討した。

4. 研究成果

(1) Toll-like receptor や C-type lectin receptor などの種々の自然免疫受容体欠損マウスを用いた検討の結果、C-type lectin receptor の一つである Dectin-1 ががん細胞を認識することにより、抗腫瘍免疫応答を惹起していることが明らかとなった。実際、B16F1 メラノーマ細胞を正常マウス・Dectin-1 欠損マウスそれぞれに尾静脈注射し、その肺転移を 14 日後に観察したところ、Dectin-1 欠損マウスにおいては、正常マウスに比して著明ながん転移が観察された (図 1)。



また、正常マウス由来の自然免疫担当細胞 (CD11b<sup>+</sup> splenocytes, CD11c<sup>+</sup> splenocytes) は NK 細胞のがん細胞傷害活性を亢進させる一方、Dectin-1 欠損マウス由来の自然免疫担当細胞は、NK 細胞のがん細胞傷害活性を増強させる効果が減弱していることが確認された (図 2)。



(2) 可溶性 Dectin-1 受容体を作成し、がん細胞への結合を検討した結果、Dectin-1 はメラノーマ細胞 B16F1 を含むいくつかのがん細胞を認識するが、MEF (mouse embryonic fibroblast) を含む正常細胞は認識しないことも明らかとなった (図 3)。このことにより、Dectin-1 はがん細胞上の分子構造を直接認識することで、抗腫瘍免疫応答を惹起させていることが明らかとなった。

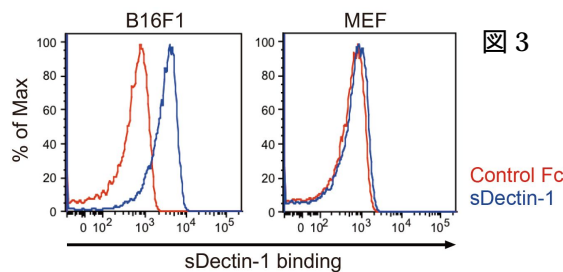


図 3

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 2 件)

Ikushima H, Taniguchi T. Recognition of tumor cells by Dectin-1 orchestrates innate immune cells for anti-tumor responses. *Cancer Research*, 2015;75:4056. 査読有

DOI: 10.1158/1538-7445.AM2015-4056  
 Chiba S\*, Ikushima H\*, Ueki H\*, Yanai H, Kimura Y, Hangai S, Nishio J, Negishi H, Tamura T, Saijo S, Iwakura Y, Taniguchi T (\*: equal contribution). Recognition of tumor cells by Dectin-1 orchestrates innate immune cells for anti-tumor responses. *eLife*, 2014;3:e04177. 査読有  
 DOI: 10.7554/eLife.04177

[学会発表](計 7 件)

第 74 回日本癌学会学術総会 2015 年 10 月 8 日 ~ 10 日 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市)

生島 弘彬

"Cancer immunosurveillance mediated by innate immune pattern recognition receptors"

American Association for Cancer Research, Annual Meeting 2015 2015 年 4 月 18 日 ~ 22 日 Philadelphia (USA)

Ikushima H.

"Recognition of tumor cells by Dectin-1 orchestrates innate immune cells for anti-tumor responses"

1st Symposium of Max Planck-The University of Tokyo Center for Integrative Inflammation 2014 年 12 月 16 日 ~ 18 日 Berlin (Germany)

Ikushima H.

"Pattern recognition receptor signaling in anti-tumor immunity"

第 73 回日本癌学会学術総会 2014 年 9 月 25 日 ~ 27 日 パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

生島 弘彬

"Recognition of tumor cells by pattern recognition receptors (PRRs) orchestrates anti-tumor innate immune responses"

FEBS-EMBO Meeting 2014 2014 年 8 月 30 日 ~ 9 月 4 日 Paris (France)

Ikushima H.

"Recognition of tumor cells by Dectin-1 orchestrates innate immune cells for anti-tumor responses"

第 18 回日本がん免疫学会総会 2014 年 7 月 30 日 ~ 8 月 1 日 ひめぎんホール (愛媛県松山市)

生島 弘彬

"Recognition of tumor cells by pattern-recognition receptors for anti-tumor innate immune responses"

第 18 回日本がん分子標的治療学会学術集会 2014 年 6 月 25 日 ~ 27 日 仙台市情報・産業プラザ (宮城県仙台市)

生島 弘彬

"がん関連分子パターンの認識による自然免疫受容体活性化を介したがん免疫監視機構"

[図書](計 1 件)

Ikushima H, Yanai H, Taniguchi T. Innate Immune Receptor Signaling and IRF Family of Transcription Factors: Good Deeds and Mis-deeds in Oncogenesis. In *Inflammation and Immunity in Cancer* (ed. Seya T, Matsumoto M, Udaka K, Sato N), Springer 2015 pp. 85-101.

[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]

本研究成果の一部については、本研究者所属の東京大学ホームページ (UTokyo

Research)にて、一般向けに公表・説明を行った。

<http://www.u-tokyo.ac.jp/ja/utokyo-research/research-news/eradication-of-cancer-cells-by-innate-immune-system/>

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

生島 弘彬 (IKUSHIMA, Hiroaki)

東京大学生産技術研究所・特任助教

研究者番号：80719154