平成 26 年度 共同研究報告書

研究課題		抗がん剤耐性を促進する免疫側因子の同定・解析
研究区分		特別共同研究
申請者	所属	順天堂大学医学部免疫学講座
	氏名	前任准教授・八木田秀雄
受け入れ教員名	氏名	近藤亨
研究目的		共同研究でこれまでに供与したマウス TIM-3 及び TIM-4 に対する阻害抗体を用いた抗腫瘍効果の研究のその後の進展を検討する。また、ミエロイド細胞特異的 ATG5 欠損マウスにおける転移抑制や抗腫瘍免疫亢進の機序についての議論を基盤にして、種々の抗がん剤や分子標的剤の刺激を介してがん微小環境中に高誘導され発がん活性に貢献する「免疫調節因子」を同定し、その機能解析を遂行する。またこの微小環境調節因子の機能を動物モデルやヒト検体の解析をメインに研究する。さらにこれら調節因子を標的とした阻害剤開発を行い、その治療効果や抗腫瘍機構について検証を進める。
研究内容・成果		<p>■成果</p> <p>マクロファージにおけるオートファジー活性が発がん活性に与える影響を検証するために、ミエロイド特異的 ATG5 ノックアウトマウスの系を導入し、コントロール群との比較により主に腫瘍内マクロファージの腫瘍浸潤やサイトカインプロファイルなど免疫機能、およびがん細胞活性の <i>in vitro</i>, <i>in vivo</i> での解析を中心におこなった。</p> <p>【研究成果】</p> <p>①ミエロイド特異的 ATG5 遺伝子欠損マウスはコントロールと比較して腫瘍増殖能に差はなかったが、肺・肝転移を有意に抑制した。</p> <p>②ミエロイド特異的 ATG5 欠損マウスから得られた腫瘍マクロファージや好中球では、TGFβ の産生能が障害されていた。</p> <p>③ミエロイド特異的 ATG5 遺伝子欠損マウスはコントロールと比較して低酸素などストレス刺激に対する細胞死が誘導されやすいこと、瘍内ミエロイド細胞浸潤数が減少していることから、オートファジーによる腫瘍環境ストレス耐性が腫瘍内浸潤ミエロイド細胞数の保持に重要であることが示唆された。</p> <p>今後は、ミエロイド細胞がオートファジー依存性に TGFβ 産生を制御する分子メカニズムの解析と、その制御に関わる下流分子の探索。同定を行うことで、腫瘍ミエロイド特異的があり、将来の治療標的となりうる発がん制御因子を探索していく予定である。</p>

成果	【学会報告】 該当なし
	【論文発表】 該当なし
	【プロジェクト】 該当なし
	【新聞報道】 該当なし