

令和2年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		腫瘍増大における障害関連分子(DAMPs)による炎症の役割の解析		
新規・継続の別		新規		
研究代表者	所属	東京大学・先端科学技術研究センター	40歳 以下○	35歳 以下○
	職名・氏名	特任准教授・柳井秀元		
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属		/	/
	職名・氏名			
	所属		/	/
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	教授・高岡晃教		
概要 (100～150字程度)		自己分子による自然免疫応答の活性化は炎症を誘導し、これが腫瘍の増大に繋がる可能性が指摘されている。しかしながら、自己分子の実体やどのような免疫応答が誘導されるのかには不明な点が多い。本研究において、そのような自己分子の同定とメカニズムの解明を目指す。		
研究目的 (300字程度)		過度な炎症や慢性的に持続する炎症は、がんの増悪及びそれに伴う種々の関連疾患を促進させると考えられている。特に、がんにおいては、炎症が関与するがん微小環境(TME; tumor microenvironment)の形成ががんの増悪に寄与することか明らかとなりつつある。High-mobility group box 1(HMGB1)タンパクは、生体のほとんどの細胞において主に核内に局在しているが、感染やストレス等によって、核内から細胞外に放出され、これが自然免疫受容体による反応を介して炎症を促進すると考えられている。しかしながら、がんの増大における HMGB1 の役割についてはあまりよくわかっていない。そこで本研究において、HMGB1 の TME における役割、がんの増大への関与について明らかにする。		
研究内容・成果 (1000字程度・Web会議の回数も記載)		HMGB1 欠損がん細胞株、HMGB1 の強制発現がん細胞株をマウス皮下に移植し、HMGB1 の TME における役割について、フローサイトメーターを用いた解析を行った。その結果、CD11b+Ly6G+ の好中球系の細胞集団(骨髄由来免疫抑制細胞; MDSCs)の割合が HMGB1 欠損がん細胞株を移植したマウスにおいて低下していた。RAG 欠損マウスに同細胞を移植したところ、腫瘍の大きさに変化が認められなくなった。これらのことから、がん死細胞から放出された HMGB1 が MDSCs を腫瘍中にリクルートし、MDSCs が増えることで抗腫瘍 T 細胞応答を抑制し、腫瘍を増大させる可能性が示唆された。HMGB1 がどのように MDSCs のリクルートに関		

	<p>与しているのかについて、HMGB1 を認識する自然免疫受容体として知られている TLR2、TLR4、および RAGE の遺伝子欠損マウスを用いて検討したところ、これらの受容体は HMGB1 による腫瘍の増大に関与していないことが判明した。新規の HMGB1 受容体の存在が示唆された。HMGB1 の機能を阻害するオリゴ核酸を静脈注射により投与したところ、MDSCs の割合の低下とともに腫瘍の大きさが減弱した。さらに興味深いことに、このオリゴ核酸の投与によって PD-1 チェックポイント阻害剤による腫瘍抑制効果を相乗的に増加させることが分かった。HMGB1 を標的とした治療法の有用性が示唆された。がん種、またヒト腫瘍における HMGB1 の役割については不明であり、今後の解析が必要であると考えている。解析を進めるにあたり、受け入れ教員である高岡晃教教授と Web 会議を 1 度開催した。</p> <p>また、HMGB1 以外の自己分子についても解析を行った。その結果、単球系 MDSCs 上の TLR2 に作用し、CXCL1/2 を誘導する自己分子について同定し、現在論文投稿を行っている。また、死細胞から放出された分子のメタボローム解析から、ポリアミン系のオンコメタボライトが T 細胞に作用し、T 細胞の活性化を抑制することで炎症を抑制すること、また、CTL を抑制することで腫瘍を増大させることが判明した。またさらに、自己由来分子による自然免疫応答の活性化と遺伝子発現誘導、制御機構について解析を行った。</p>
成果	<p><b>【学会報告】</b>  <b>参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと</b>  柳井秀元、炎症と免疫老化における細胞障害関連分子（DAMPs）の役割の解析、抗加齢医学会、東京、2020 年 9 月 25 日</p> <p><b>【論文発表】</b>  <b>著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと</b>  Eto S, Yanai H, Hangai S, Kato D, Nishimura R, The impact of damage-associated molecules released from canine tumor cells on gene expression in macrophages. Scientific Reports. In press. 2021</p> <p><b>【新聞報道】</b></p>