

各研究のホームページ掲載内容はこちらから <http://www.hokudai.ac.jp/?lid=3>

## 感染によって抗がんNK細胞が誘導される メカニズムを解明

瀬谷 司 免疫学分野 教授

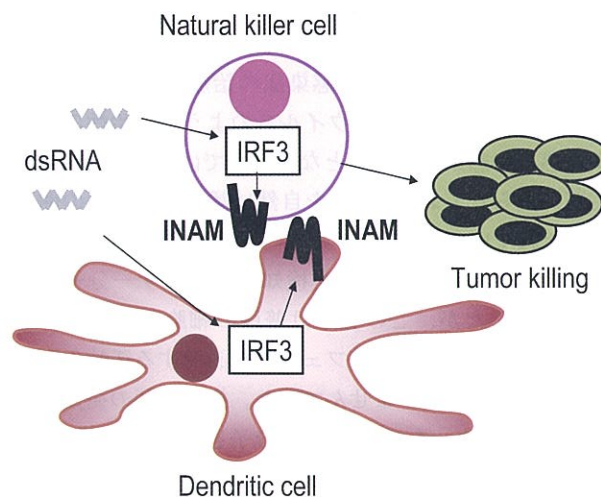
昔から肺がん患者が細菌・ウイルス感染を併発し、うまく感染を乗り越えると腫瘍が縮小することが知られていました。微生物はよくRNA duplex (2重鎖) を作ります。RNA duplexを担がんマウスに投与すると、感染を起こさずにがん退縮が再現することが分かりました。1960年代のことです。ウイルスRNAは夢の薬ではないか!とNature誌などで語られました。しかし、マウスはRNA投与後頻りにショック死を起こし、その原因はエンドトキシン様のサイトカインストームであることが間もなく判明しました。1980年代に毒性を下げるためにRNA duplexのアナログpolyI:CにpolyL lysineを加えるなどの工夫がなされましたが、人には実用化されずに現在に至っています。

PolyI:Cはその後のマウス実験から1型インターフェロン (IFN) を誘導すること、NK細胞を活性化することが分かってきました。しかし、がんを退縮させる機構は未解明でした。松本准教授 (当時大阪府立成人病センター研究員) がヒト toll-like receptor (TLR) 3の特異単クローン抗体を樹立したのが2002年、その抗体が線維芽細胞のpolyI:C依存的なIFN産生を見事に阻害しました。TLRとインターフェロン (IFN) 誘導経路が繋がった瞬間でした。

PolyI:Cの抗がん抑制もTLR3経路で起きるのでしょうか? 私たちはTLR3をRNAで刺激するとNK細胞が活性化することも報告しました (Akazawa et al., PNAS 2007)。このNK活性化はTLR3のアダプター分子TICAM-1を遺伝子破壊したマウスでは失われます。従って、TICAM-1で特異誘導される分子の中にNK活性化を司る分子があるはずで、6年前に研究に参加した海老原医師 (当時) と松本准教授の共同研究からこの分子が樹状細胞の膜上に誘導されることが分かりましたので、膜結合モチーフをスクリーニングにいて9つのTICAM-1誘導分子を抽出しました。さらにこれらの分子をcDNAクローニングして樹状細胞に発現させる (gain-of-function) かsiRNAでノックダウンする (loss-of-

function) かでNK活性化に真に必要な分子1つをを同定しました。今回の報告はこの分子IRF-3-dependent NK-activating molecule (INAM) の発見 (Ebihara et al., J Exp Med 2010) に関するものです。この仕事の完成は当研究室の海老原敬特任助教 (当時) の膨大な努力によるものです。

がんは基本的に免疫耐性の側面があり、宿主の防御機構を回避して成立します。実際、がん特異抗原 (ペプチドワクチン) だけでがんが治せなかった過去の歴史もあります。本研究はMHCの発現量に拘らずがん細胞を傷害するにはCTLとNKの協調が必要であることを検証しています。このINAM分子を樹状細胞にうまく (副作用無く) 誘導できればがんの免疫療法は1つ前進するはずです。しかし、NK細胞の活性化だけでどんながんも治ると言う程の単純さは持ってません。INAM発見の意義は、感染や炎症などのストレス時に自然免疫が局所環境を変調しNK細胞活性化を起動すること、それによる腫瘍を退縮するメカニズムを検証したことです。RNA duplexを副作用なく臨床に導入できればヒトの抗がん免疫療法も夢ではなくなることでしょう。



図の説明

ウイルスRNA (dsRNA) を感知した樹状細胞 (及びNK細胞) がIRF-3転写因子を介してINAMを膜上に発現させる経緯を略記した。このINAMによってNK細胞は活性化し、ウイルス感染細胞やがん細胞を傷害する。

(研究発表プレスリリース掲載日 2010.12.2)