

## がん転移に対する NKT 細胞活性化と免疫抑制因子制御を用いた抗腫瘍効果の検討

### [1] 組織

代表者：伊藤 弘康  
(岐阜大学大学院医学系研究科)

対応者：石岡 千加史  
(東北大学加齢医学研究所)

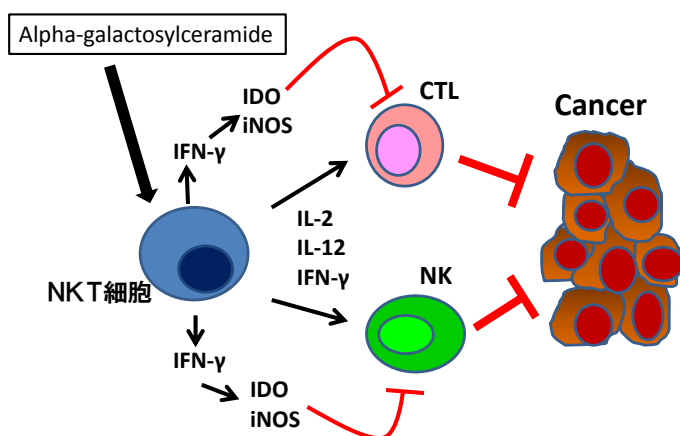
分担者：城田 英和  
(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 30 万円

### [2] 研究経過

がんによる死亡原因として、がん細胞の持つ浸潤能や遠隔転移能が重要な因子として挙げられる。肺や肝臓へのがんの転移を制御することは、がん患者の生命予後を改善するために最も重要なことのひとつである。ナチュラルキラーT (NKT) 細胞はT細胞とNK細胞の表面マーカーを併せ持つリンパ球であり、活性化により多量のサイトカインを産生する。近年、このNKT細胞を用いた癌免疫療法が注目されている。一方、NKT細胞の活性化によりインドールアミン酸素添加酵素 (IDO) や一酸化窒素合成酵素 (NOS) などの免疫抑制因子の発現も増強するため、抗腫瘍免疫が十分誘導されない可能性がある(図1)。本研究では、NKT細胞の活性化とIDOやiNOSなどの発現制御を用いた転移性肺腫瘍および肝腫瘍に対するより効果的な治療法の開発を目指す。

図1



主に実験は、岐阜大学で行われているが、実験に用いる試薬などの提供を研究対応者・分担者に行って頂き、連絡をとり議論を進めている。

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

マウス悪性黒色腫細胞株である B16-F10 を経静脈的にワイルドタイプマウス、IDO ノックアウトマウス、iNOS ノックアウトマウスに投与し、肺転移モデルを作成した。作成後、7 日目に NKT 細胞の特異的なリガンドである alpha-galactosylceramide (GalCer) を投与し、その1週間後に肺表面の転移結節数をカウントした。ワイルドタイプマウス、IDO ノックアウトマウス、iNOS ノックアウトマウスにて GalCer 未投与群では、結節数に有意な差は認められなかった。しかし、IDO ノックアウトマウス、iNOS ノックアウトマウスに GalCer を投与した群では、ワイルドタイプマウスに GalCer を投与した群に比し、優位に転移結節数の減少がみられた。また、GalCer 投与後の肺での IFN- $\gamma$  と FasL の発現を検討したところ、いずれのマウスにおいてもこれらの因子の発現は GalCer 投与により増加するが IDO ノックアウトマウスおよび iNOS ノックアウトマウスにて特に顕著であった。また、ノックアウトマウスでの GalCer 処置群で、肺でのケモカインの発現も増加しており、これも抗腫瘍効果のメカニズムの一つである可能性があると考えられた。ワイルドタイプマウスに上述のマウス肺転移モデルを作成後、iNOS の阻害薬である L-NAME と GalCer とのコンビネーション治療を行ったところ、それぞれの単独投与群に比べて、明らかな肺転移結節数の減少がみられた。

#### (3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究は、学外研究者により飛躍的に研究が進み、多くの知見を得られることができた。本共同研究で明らかになった多くの知見は、新たな癌治療

方法、特に生命予後を左右する転移性肺癌に対する治療法の開発に結びつき、今後の発展が期待されている。今後は、さらなるメカニズムの解析及びより効果的な治療方法の開発に努める予定である。

#### [4] 成果資料

本年度は、本研究課題で発表した論文はなし。