

免疫チェックポイント分子の発現制御による 新規肺がん治療法の開発

[1] 組織

代表者：沼崎 宗夫
(東北文化学園大学)
対応者：岡田 克典
(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 89,580 円、旅費 40,420 円

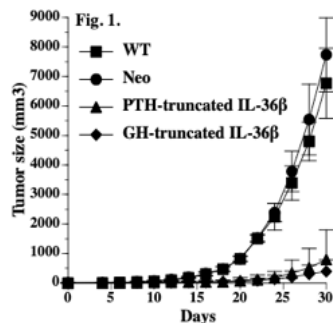
[2] 研究経過

研究の目的・概要

IL-36 は T 細胞を活性化し、T helper 1 (Th1) 型免疫反応を増強する因子として報告された (Vigne *et al.*, Blood, 2011 & 2012)。我々は、Th1 型免疫反応を促進する作用を有する IL-36 を用いて、腫瘍浸潤リンパ球が少ない『Cold Tumor』を T 細胞ががん組織内に密に浸潤している『Hot Tumor』に変えることで、がんを治療できる可能性があるのではないかと考え研究を行ってきた。IL-36 β を発現する遺伝子組換えレトロウイルスを作成し、IL-36 β を産生するマウス大腸癌 (MC38)、悪性黒色腫 (B16-F10) および線維肉腫 (MC205) 細胞株を樹立した。樹立した細胞株は野生株 (Wild-type (WT)) などに比較して、同系マウスでの *in vivo* の増殖が著明に抑制された (Fig. 1)。

以上の先行研究の結果を基に、本共同研究は非小細胞肺癌組織での T 細胞の抗腫瘍免疫応答における IL-36 の役割を基礎的および臨床的に解明し、IL-36 の非小細胞肺癌組織での発現

と非小細胞肺癌の切除手術を受けた患者の予後との関連性および肺癌治療への応用の可能性を検討することを目的としている。また、東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学分野の医局にて、具体的な研究遂行に関する数回の打ち合わせを行った。



研究活動状況の概要

- ① IL-36 の T 細胞の PD-1 mRNA 発現に対する影響、および発現抑制作用に関与している細胞内シグナル伝達経路を同定するため、IL-36 単独または IL-36 と細胞内のシグナル伝達経路を阻害する SP600125 (c-Jun N-terminal kinase (JNK) inhibitor)、U0126 (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal regulated kinase (MEK1/2) inhibitor)、SB2035680 (p38 α/β inhibitor)、LY294002 (PI3K inhibitor) または hydrocortisone (nuclear factor-kappa B (NF- κ B) inhibitor) の存在下に抗 CD3 抗体と抗 CD28 抗体で共刺激したマウスの T 細胞から抽出した total RNA を用いて、PD-1 などの mRNA 発現に対する影響を検討した。
- ② 非小細胞肺癌組織から抽出した total RNA を用いて、RT-PCR 法で IL-36 の発現を検討した。
- ③ 非小細胞肺癌組織の CD4 および CD8 T 細胞の免疫組織染色を行ない、肺癌組織での IL-36 の発現の有無と浸潤している T 細胞の程度などとの関連性を検討した。

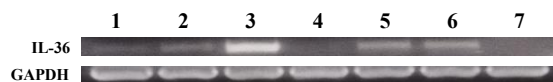
[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

- ① 活性化 T 細胞の免疫チェックポイント分子の発現を抑制する IL-36 の作用を仲介する T 細胞内のシグナルは、主に PI3K-Akt 経路および NF- κ B 経路を介することが明らかとなった。
- ② 非小細胞肺癌組織から抽出した total RNA を用いた解析で、一部の非小細胞肺癌組織で IL-36 の発現が認められた (Fig. 2)。
- ③ Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異が陽性の非小細胞肺癌組織に浸潤している T 細胞の数が、EGFR 遺伝子変異が陰性の非小細胞肺癌組織に比較して少ない傾向があることが明らかとなった。

Fig. 2. IL-36 expression in NSCLC tissues



(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究は、非小細胞肺癌への T 細胞の抗腫瘍免疫応答における IL-36 の役割を基底的および臨床的に解明することで、非小細胞肺癌組織での IL-36 の発現の有無を非小細胞肺癌に対するがん免疫療法の治療効果予測のバイオマーカー使用できる可能性がある。

[4] 成果資料

なし