

課題番号 48

肺癌患者における、免疫チェックポイント LILRB4 による 腫瘍促進性 miR-346-5p の発現制御機構

[1] 組織

代表者：蘇 美慈

(Department of Biotechnology and Laboratory
Science in Medicine, National Yang Ming
Chiao Tung University)

対応者：熊田 早希子

(東北大学加齢医学研究所 呼吸器外科学分野)

研究費：物件費 21,600 円，旅費 108,400 円

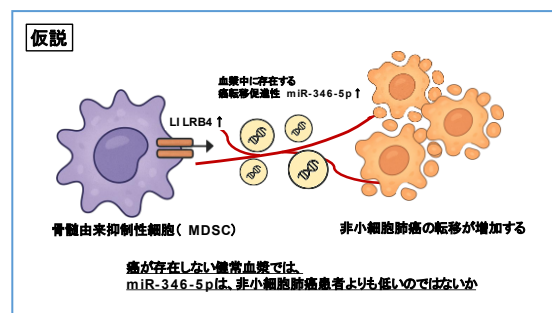
[2] 研究経過

研究代表者はこれまでに LILRB 分子群の中でも LILRB4(以下 B4)に着目して研究を行ってきた。B4 は、ミエロイド系細胞の中でも腫瘍促進的に機能する 骨 髄 由 来 抑 制 性 細 胞 (Myeloid-derived suppressor cell、MDSC) に発現しており、MDSC に発現する B4 の阻害が癌転移・増殖を抑制することを、肺癌転移マウスモデルを用いて明らかにした (Su MT, Kumata S, et al. OncoImmunology 2022)。この研究の中で、miRNA シーケンシングによる腫瘍を有するマウスのエクソソーム miRNA 含有量の分析の結果、マウス B4+血漿エクソソームでは 4.46%の miRNA がアップレギュレーションされ、3.80%の miRNA がダウンレギュレーションされていることが示された。これらのデータは、B4 シグナル伝達が腫瘍の進行におけるエクソソーム含有量に影響を与える可能性があるという重要な証拠を示している。

ヒト非小細胞肺癌の転移を促進する miR-346-5p は、ヌクレオチド除去修復において重要な XPC (Xeroderma 色素体群 C) タンパク質を阻害することで腫瘍促進性に作用することが報告されている (CC Sun, et al., Aging, 2016)。マウス B4+血漿エクソソームでは、コントロールと比較して、miR-346-5p の発現レベルが低いことが確認された (未発表データ)。

これまでに得られた知見から私は、B4 シグナル伝達が腫瘍関連免疫細胞からのエクソソーム miR-346-5p の分泌を促進し、腫瘍転移を促進していると仮説をたてた。B4 が miR-346 の発現を制御し腫瘍転移に与える潜在的な役割や機序を明らかに

するために、B4 ノックダウン腫瘍関連免疫細胞を用いた基礎実験と、ヒト非小細胞肺癌の切除標本を用いた臨床病理学的研究を計画した。



以下、研究活動状況の概要を示す。研究代表者は、所内対応者と月 1 度程度のオンラインミーティングを行い、研究結果・進捗状況と今後の研究予定を共有して研究を進めている。

[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。

第一に、マウスで得られていた予備データと同様に、ヒトにおいても、B4+血漿エクソソームでは非担癌コントロールと比較して、miR-346-5p の発現レベルが低かった (未発表データ)。

第二に、腫瘍浸潤細胞における B4 高発現は、癌細胞の核に発現する XPC の低発現と関連していた (未発表データ)。

今後はこれらの機序を明らかにすべく、次の実験を予定している。MDSC において、B4 の発現抑制またはノックダウンを行い、細胞内およびエクソソーム中の miR-346-5p 発現量を qRT-PCR により定量する。併せて、B4 刺激あるいは阻害条件下での変化を比較し、B4 シグナルが miR-346-5p の転写、成熟、あるいはエクソソームへの選択的搭載のいずれに関与するかを検討する。必要に応じて、miRNA 生合成関連分子やエクソソーム分泌関連分子の発現解析も行い、制御経路を絞り込む。

(3-2) 波及効果と発展性など

B4 シグナルによる miR-346-5p 発現制御の理解は、腫瘍免疫学とエクソソーム研究を融合した新たな研

究領域の開拓につながる可能性がある。本研究成果は、国内外の学会やシンポジウムで発信することで国際的研究者ネットワークの拡大を促し、エクソソーム解析や miRNA 研究を専門とする学外研究者との共同研究の発展が期待される。また、本研究で確立される解析手法や知見は、大学院生や若手研究者の育成にも資するとともに、新規バイオマーカー探索や治療標的研究などへの応用を通じて、将来的な大型研究プロジェクトや萌芽的研究への発展が期待される。

〔4〕 成果資料

（１）現在論文執筆中であり、OncoImmunology に投稿予定である。

（２）第 85 回日本癌学会学術集会で発表予定である。