

課題番号 11

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：動物実験施設飼育料：18,575 円
物品費：26,525 円
旅費：84,900 円

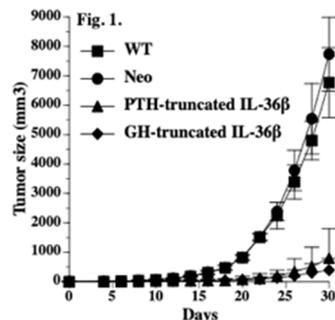
[2] 研究経過

研究の目的・概要

IL-36 は T 細胞を活性化し、Thelper 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 が活性化 T 細胞の PD-1 および TIGIT の発現を制御する機序の解明
IL-36 が活性化 T 細胞の PD-1 および TIGIT の発現を抑制する生理作用が、IL-36 の T 細胞に対する直接作用か、何らかの因子を介する間接作用かを明らかにするために、マウスの脾細胞から CD4 および CD8 T 細胞を STEMCELL 社の EasySep を使用して分離し、IL-36 の非存在下および存在下に抗 CD3 抗体と抗 CD28 抗体で 5 4 時間刺激し、それぞれの条件下での T 細胞の PD-1 および TIGIT の発現を flowcytometry で測定した。
- ② 手術で摘出された非小細胞肺癌組織の IL-36 の免疫組織染色を施行し、非小細胞肺癌組織での IL-36 の発現を検討した。

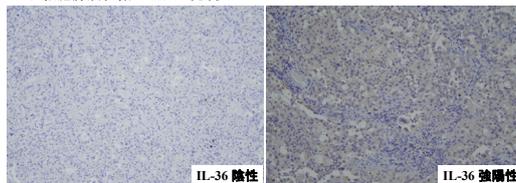
[3] 成果

(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 の作用は、他因子を介する T 細胞への間接作用であることが明らかとなった。
- ② 手術で摘出された非小細胞肺癌組織の一部で IL-36 の産生が認められた。また、非小細胞肺癌組織で IL-36 を産生しているのは、非小細胞肺癌細胞であることが明らかになった。

非小細胞肺癌組織の IL-36 発現



(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 の役割を基礎的および臨床的に解明することである。これまでの研究から、非小

細胞肺癌組織での IL-36 の発現の有無を、非小細胞肺癌患者の治療後の予後因子として活用できる可能性がある。

[4] 成果資料

なし