



## 第1回

# くまもとミエロイド細胞セミナー

熊本大学のミエロイド系細胞を研究されている先生方

年度の変わり目で大変お忙しい折りではございますが、この度セミナーを企画いたしました。

伝統的に熊本大学は免疫・炎症に関する研究が盛んであり、免疫・炎症、なかでも、マクロファージや樹状細胞、好中球、MDSCに注目されて研究されている方が多数在籍されています。しかしながら、現在の熊本大学には、それぞれの研究者が交流する機会があまりありません。各研究者が協力し合い知識や技術を共有できれば、熊本大学の研究レベルも上がっていくはずです。そこで、第2回を実施するかどうかは分かりませんが、このセミナーを起点に各研究室、特に若手の先生方の交流が出来ればと思います。第1回は、北海道大学の地主将久先生をお呼びして、「がん免疫」「がん幹細胞」に関わるミエロイド細胞についての講演をお願いしました。

熊本大学 生命科学研究部 細胞病理学分野

こもはら

菰原義弘 / 竹屋元裕

連絡先：096-373-5095

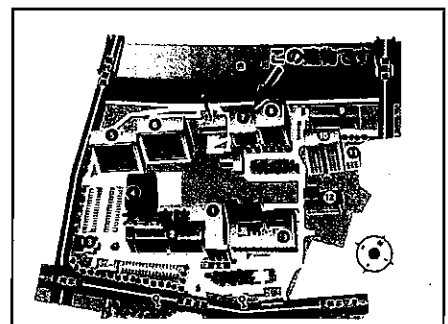
ycomo@kumamoto-u.ac.jp

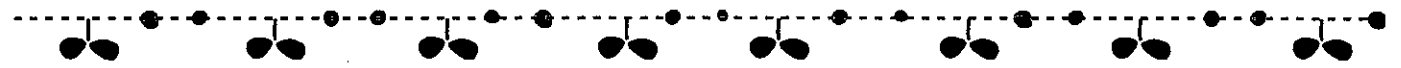
日時：**2013年4月18日(木) 18:00~**

場所：医学教育図書棟4階 第3講義室

基調講演（1時間～1時間半）：北海道大学 地主将久准教授

教室紹介（約10分 x 2教室）：未定





## ミエロイド-腫瘍細胞相互作用を介した抗がん剤抵抗性獲得メカニズムの解明

地主 将久

北海道大学遺伝子病制御研究所 附属感染癌研究センター 准教授

Email: [jinushi@igm.hokudai.ac.jp](mailto:jinushi@igm.hokudai.ac.jp)

発がん進展、治療応答の抑制に、癌微小環境は重要な働きを有している。特にミエロイド細胞は、様々な増殖因子、サイトカイン産生を介し腫瘍浸潤、転移活性や血管新生、マトリックスマリモデリングなど発癌活性に重要な役割を果たしている。近年ミエロイド細胞が抗がん剤の抗腫瘍応答を負に制御することが判明している(Jinushi et al, PNAS, 2011; Shree et al, Gene Dev, 2011)が、その具体的な分子機構については不明な点が多い。本研究では、主要なミエロイド細胞である樹状細胞とマクロファージによる抗がん剤応答制御機構の一旦を明らかにしたので報告する。

TIM-3 (T cell immunoglobulin and mucin domain 3)は、IL-10, VEGF, Arginase-I など多彩な腫瘍側因子により樹状細胞にてその発現亢進が認められ、Toll-like receptor や Rig-I-like helicase など核酸リガンド刺激による自然免疫活性を顕著に抑制する機能を有することを同定した。さらにその分子機構を検証したところ、TIM-3 は炎症性腫瘍微小環境で高産生される HMGB1 と結合することで、HMGB1-核酸複合体形成を競合的に阻害し、核酸のエンドゾーム輸送を遮断することを明らかとした。さらに、CD11c-DTR と TIM-3 欠損骨髓細胞移植によるキメラマウスの検証により、樹状細胞上の TIM-3 は、抗がん剤刺激により遊離する核酸を介した自然免疫応答を抑制することでその抗腫瘍効果を抑制すること、さらに TIM-3 阻害抗体投与により、抗がん剤の効果を劇的に改善することを明らかとした (Chiba et al., Nature Immunol, 2012)。

大腸癌幹細胞のなかでも特に抗がん剤耐性能が高い集団(CSC-R)と低い縦断(CSC-N)に分離し、その遺伝子プロフィールを比較検証したところ、CSC-R で特に高発現する転写因子として IRF5 を同定した。IRF5 は CSC-R からの M-CSF 産生を施すことで M2 マクロファージへの分化を促進すること、さらに IRF-5 発現 CSC-R で prime されたマクロファージは、腫瘍細胞の幹細胞化や腫瘍増殖、抗がん剤抵抗性をより高率に誘導する能力を有することを明らかとした。

以上の成果は、ミエロイド細胞と癌細胞との相互作用が、宿主免疫応答修飾や癌幹細胞活性の誘導を介して抗がん剤応答抑制に至る分子メカニズムの詳細を明らかにしたとともに、ミエロイド細胞を標的とした新たな制癌剤の開発に繋がる重要な成果であると考えられた。

