

## 第13回 北陸銀行若手研究者助成金 研究実績報告書

氏名	所属・職名		助成金額
村居 和寿	金沢大学 医薬保健研究域 保健学系		300,000 円
研究課題名	肝がんに対するがん免疫療法の開発と新規バイオマーカーの探索		
研究の概要	<p>免疫抑制分子 PD-1/PD-L1 を標的とした免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) は、悪性黒色腫をはじめ多種の固形がんに対し有効性を示す。しかしながら、肝細胞がんに対する ICI の治療効果は十分ではなく、最近進行肝臓がんの一次治療として認可されたアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法においても奏効率は 27% に留まっている。私たちは、がん細胞自身が発するシグナルにフォーカスした研究から、免疫抑制性のがん微小環境形成メカニズムの解明を目指した。</p>		
研究の成果	<p>これまでに、免疫細胞の浸潤の多い免疫ホットな腫瘍は ICI に感受性が高く、免疫細胞の浸潤の低い免疫コールドな腫瘍が ICI の感受性が低いことが報告されている。そこで、150 例の肝臓組織の DNA chip 解析から CD3 と発現が逆相関する遺伝子 GeneX を同定した。GeneX の遺伝子発現は無再発増悪期間及び全生存率と有意な関連を示した。</p> <p>現在、腫瘍免疫を評価できる肝臓細胞移植マウスモデルの報告は非常に少ない。私たちは、HCV-Tg マウス (Hepatitis C virus transgenic mice) より新たに 2 つの培養細胞 MHC1F1 および MHC5F5 を樹立し、免疫が正常な状態での腫瘍免疫を評価できる系を確立した (<i>Sci Rep.</i> 2021 Jun 22;11(1):13021.)。このモデルを用いて、GeneX の検討を行った。GeneX を KO した細胞は、免疫不全マウスにおいては腫瘍増殖に差は認めなかった。しかし immune competent な C57L/B6 野生型において、GeneX KO 細胞では ①腫瘍体積の縮小、②マウス生存率の改善、③腫瘍内浸潤リンパ球の増加、④細胞傷害性 T リンパ球の活性化が認められた。興味深いことに、抗 PD-1 抗体による ICI 治療効果は GeneX KO 細胞において著しく改善された。以上の結果から、GeneX は腫瘍内へのリンパ球浸潤を負に制御することで腫瘍免疫を抑制し、ICI 感受性を低下させている可能性が示唆された。</p> <p>本研究から、GeneX は、肝臓に対する ICI 治療の有効な新規治療標的になる可能性が示唆された。今後、本因子を足掛かりとした更なる研究から、免疫抑制性のがん微小環境形成メカニズムを明らかにしていきたいと考える。</p>		
研究成果発表状況	<ul style="list-style-type: none"> <li>Establishment of liver tumor cell lines from atherogenic and high fat diet fed hepatitis C virus transgenic mice. Shirasaki T, <u>Murai K (equal contribution)</u>, Honda M, Okada H, Innami Y, Yamada A, Shimakami T, Kawaguchi K, Yamashita T, Sakai Y, Kaneko S. <i>Sci Rep.</i> 2021 Jun 22;11(1):13021.</li> <li>第 44 回 日本肝臓学会西部会 シンポジウム 10：がん微小環境と肝細胞癌の発癌・進展機構 演題名：肝がんにおける腫瘍免疫抑制分子の同定 発表者：村居和寿 (口頭発表)、本多政夫、島上哲朗、金子周一</li> </ul>		
経費の執行状況	費目	事項 (主な使用事項を記載)	執行額 (円) (費目毎総額を記入)
	物品費	腫瘍移植実験用マウス, 遺伝子クローニング関連試薬など	300,000 円
	旅費		

	人件費・謝金		
	その他		