

「タイトル：抗がんDNAワクチンの腫瘍環境における効果抑制機構の解明」

研究者名：千葉 殖幹

所属・役職：北海道大学・遺伝子病制御研究所
分子免疫分野・博士研究員

共同研究者：なし

研究分野
番号： 医学系研究領域

研究キーワード
DNAワクチン
抗腫瘍
自然免疫応答

背景・目的

深刻な副作用が問題となる化学療法や十分な奏功が得られない従来の免疫療法に代わり、自然免疫を介した効果的な癌獲得免疫を惹起する、抗癌DNAワクチンを使った新たな癌免疫療法が、近年期待を集めてきたが、臨床において十分な奏効が得られるに至っていない。本研究では、腫瘍が形成する微小環境においては、DNAワクチンに対する自然免疫応答が抑制されていることを明らかにし、その機構の解明を通じて、抗癌DNAワクチンの臨床効果を回復・増強する手段の開発を目指した。

研究の成果

癌環境にある免疫細胞を分析した結果、腫瘍内樹状細胞において、DNAワクチンを含む自然免疫の核酸リガンドに対する炎症性サイトカインの応答が大幅に低下している事がわかった。スクリーニングの結果、癌細胞から放出されるIL-10などの液性因子によって、樹状細胞上で誘導されるFLJ13693が重要でありことが明らかになった。具体的には樹状細胞の自然免疫センサーがリガンドを捕捉・認識するために必要な分子に、FLJ13693が直接結合することで、炎症性サイトカインの応答を阻害する機構を提示することができた。また実際の治療モデルにおいては、FLJ13693を阻害抗体やノックアウトでブロックすることで、樹状細胞の再活性化が可能となり、抗癌DNAワクチンの抗腫瘍効果が回復することが示された。

将来展望

本研究では、様々な種類の腫瘍における浸潤樹状細胞においてFLJ13693が誘導され抗癌DNAワクチンの奏功を困難にしていることを示し、これを阻止し治療効果を回復する手段についても、一部示すことができた。幾つかの癌患者由来検体(主に肺癌や大腸癌)の解析から、ヒトにおいても腫瘍環境における樹状細胞のFLJ13693発現が高いことも明らかにしており、今後はヒト型FLJ13693に対する阻害効果を持った抗体や阻害剤の作製・治療効果の検討についても視野にいれる必要がある。また、既存の抗がん剤治療においても死細胞由来の自然免疫の核酸リガンドが発生することが知られており、抗がん剤とFLJ13693の阻害抗体併用による治療効果の上乗せが期待できるか、検討する必要がある。

