

10. キーワード

- | | | | |
|----------|---------|--------|--------|
| (1) 自然免疫 | (2) 細胞死 | (3) 炎症 | (4) 腫瘍 |
| (5) 樹状細胞 | (6) | (7) | (8) |

11. 現在までの進捗状況

(区分)(2) おおむね順調に進展している。

(理由)

トポテカン刺激により死滅した癌細胞より自然免疫応答を誘導する未知の内在性リガンドが含まれていること、さらに乳癌細胞の場合、その内在性リガンドがTLRファミリー非依存的に樹状細胞を活性化することを見いだすことができた。また、この内在性リガンドは、HMGB1以外の未知の成分であり、脂質、糖鎖、核酸等が考えられた。また、この内在性リガンドは、IL-6以外にも抗腫瘍免疫の発動に重要な役割を果たすI型インターフェロンの産生を誘導した。さらに、予備的ではあるが乳癌細胞を移植したマウスにトポテカンを投与すると腫瘍の退縮とともに、CD8陽性キラーT細胞の浸潤を認めた。したがって、トポテカンは癌細胞を死滅すると同時に、内在性因子放出による自然免疫の活性化を起点とした抗腫瘍免疫の発動を促すことが考えられた。また、トポテカン処理により乳癌細胞から放出される内在性因子の認識に関わる自然免疫受容体としてTLR以外の受容体が考えられる。I型インターフェロン産生が誘導されることから、核酸が関与する可能性が高い。核酸認識には、RNA型ウイルスセンサーであるRIG-I-like receptors (RLRs)やDNA型ウイルスセンサーであるcGASが関わっている。既に、これら受容体あるいは下流シグナル伝達分子の欠損マウスを入手しており、トポテカンに対する応答性の検討を行っている。その結果、DNA型ウイルスセンサーの関与を示唆することができた。以上のことから、おおむね順調に研究が進展しているといえる。

12. 今後の研究の推進方策

(今後の推進方策)

トポテカン刺激後に乳癌細胞内在性のDNAが放出され、これが樹状細胞活性化に関与することを示唆することができたことから、今後はDNAの種類(ミトコンドリアDNAか核内ゲノムDNAか)を特異的プライマーを用いたPCRにより判定する。また、自然免疫誘導活性を示すDNAの長さについても、フラクシオン化することにより検討を行う。さらに、IL-6産生もDNAにより制御を受けているのか同時に検討を行う。また、DNAセンサー経路に位置する制御因子を欠損したマウスに乳癌細胞を移植させた後にトポテカンを投与し、癌組織退縮や浸潤しているマクロファージ、樹状細胞、好中球、ヘルパーT細胞、キラーT細胞を含む免疫細胞の数と活性化状態を検討することで、これら経路の抗腫瘍免疫誘導における役割を明らかにする。トポテカン刺激後放出される因子が同定された場合、それらの合成核酸を用いて、まずin vitroで樹状細胞活性化誘導可能かどうかIL-6やI型インターフェロン産生を指標に検討を行う。活性化誘導が認められた場合、これらが実際に抗腫瘍免疫誘導可能なアジュバントとして機能するか癌細胞移植マウスモデルを用いて検討を行う。

13. 研究発表(平成27年度の研究成果)

(雑誌論文) 計(2)件/うち査読付論文 計(2)件/うち国際共著論文 計(1)件/うちオープンアクセス 計(2)件

著者名		論文標題				
Kumar S, Ingle H, Mishra S, Mahla RS, Kumar A, Kawai T, Akira S, Takaoka A, Raut AA, Kumar H.		IPS-1 differentially induces TRAIL, BCL2, BIRC3 and PRKCE in type I interferons-dependent and -independent anticancer activity.				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	国際共著	
Cell Death Dis.	有	6	2015	e1758	該当する	
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)						
10.1038/cddis.2015.122.						
オープンアクセス						
オープンアクセスとしている(また、その予定である)						

著者名		論文標題				
Matsuda T, Murao N, Katano Y, Juliandi B, Kohyama J, Akira S, Kawai T, Nakashima K.		TLR9 signalling in microglia attenuates seizure-induced aberrant neurogenesis in the adult hippocampus.				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	国際共著	
Nat Commun.	有	6	2015	6514	-	
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)						
10.1038/ncomms7514.						
オープンアクセス						
オープンアクセスとしている(また、その予定である)						

(学会発表) 計(4)件/うち招待講演 計(1)件/うち国際学会 計(0)件

発表者名		発表標題	
村瀬 本弥, 川崎 拓実, 河合 太郎		ELMO domain-containing protein 2 (ELMOD2)による抗ウイルス自然免疫制御機構の解析	
学会等名	発表年月日	発表場所	
第38回日本分子生物学会年会 第88回日本生化学会合同大会	2015年12月03日	兵庫県神戸市	

発表者名	発表標題	
河合 太郎、國吉 佳奈子、竹内 理、審良 静男	ウイルスRNAに対する自然免疫応答におけるユビキチンリガーゼMex3cの役割	
学会等名	発表年月日	発表場所
第38回日本分子生物学会年会 第88回日本生化学会合同大会(招待講演)	2015年12月03日	兵庫県神戸市

発表者名	発表標題	
Takumi Kawasaki, Taro Kawai	Role of the lipid kinase PIKfyve in alveolar macrophage	
学会等名	発表年月日	発表場所
第44回日本免疫学会学術集会	2015年11月18日	北海道札幌市

発表者名	発表標題	
Takuya Sueyoshi, Takumi Kawasaki, Taro Kawai	Identification of HuR as a molecule that mediates antiviral innate immune responses	
学会等名	発表年月日	発表場所
第44回日本免疫学会学術集会	2015年11月19日	北海道札幌市

(図書) 計(0)件

著者名	出版社		
書名	発行年	総ページ数	

14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

(出願) 計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別

(取得) 計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別
				出願年月日	

15. 科研費を使用して開催した国際研究集会

(国際研究集会) 計(0)件

国際研究集会名	開催年月日	開催場所

16. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

(1) 国際共同研究: -

17. 備考

--