

様式 F-7-2

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）実績報告書（研究実績報告書）

所属研究機関名称		奈良先端科学技術大学院大学	機関番号	14603
研究代表者	部局	先端科学技術研究科		
	職	教授		
	氏名	河合 太郎		

1. 研究種目名 挑戦的研究（萌芽） 2. 課題番号 19K22533

3. 研究課題名 RNA結合分子HuRを基盤とした新たな免疫チェックポイント分子の探索

4. 補助事業期間 令和元年度～令和2年度

## 5. 研究実績の概要

腫瘍は遺伝子異常や遺伝子発現の変化に伴い、腫瘍微小環境（TME：Tumor Microenvironment）と呼ばれる成長促進的かつ免疫抑制的な環境を構築し、宿主の免疫系から逃避することが知られている。TMEでは、腫瘍が増殖因子や血管新生因子、及び免疫抑制性因子などの様々な腫瘍関連因子を産生することにより、持続的な腫瘍の成長と免疫抑制を行っている。TMEは腫瘍細胞だけでなく、T細胞、マクロファージ、単球、好中球などの免疫細胞が相互に影響し合うことにより構築している。我々はTMEを制御する因子として、mRNAに結合し安定性を制御するHuRを欠損するマウス肺がん細胞（LLC）樹立を行い、マウスへの移植実験から、HuR欠損により抗腫瘍免疫応答が誘導される知見を得た。がん組織に浸潤した免疫細胞の解析により免疫細胞の中でも特にCD8陽性T細胞がHuR欠損腫瘍組織では増加しており、HuRはCD8陽性T細胞を介した抗腫瘍免疫応答の抑制に寄与していると示唆された。そこで、HuR欠損細胞と野生型細胞間で発現に差のある遺伝子群を網羅的に解析し、HuRの標的と考えられる遺伝子を抽出したところ、ケモカインCCL2やCXCL1、細胞外マトリックスの分解酵素MMP3やEFEMP1、細胞接着に関与するCDH2（カドヘリン）、サイトカインであるTGF- $\beta$ 1の発現がHuRの標的ある可能性が示唆された。それらの中から、CCL2遺伝子に着目し、CCL2欠損LLC細胞を樹立し解析を行ったところ、腫瘍の抑制が認められ、CCL2がHuRを介した免疫逃避に寄与している可能性が示唆された。

## 6. キーワード

自然免疫 RNA結合タンパク質 抗腫瘍免疫 免疫逃避

## 7. 研究発表

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Okude Haruna, Ori Daisuke, Kawai Taro	4. 巻 11
2. 論文標題 Signaling Through Nucleic Acid Sensors and Their Roles in Inflammatory Diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1～19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2020.625833	査読の有無 有
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）	国際共著 -

2版

1. 著者名 Momota Masatoshi, Nagayama Mizuka, Okude Haruna, Ishii Ken J., Ori Daisuke, Kawasaki Takumi, Kawai Taro	4. 巻 530
2. 論文標題 The Ca <sup>2+</sup> -dependent pathway contributes to changes in the subcellular localization and extracellular release of interleukin-33	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 699 ~ 705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.07.127	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計1件

1. 著者名 百田匡寿、河合太郎	4. 発行年 2020年
2. 出版社 (公社)日本医師会	5. 総ページ数 367
3. 書名 日本医師会雑誌特別号免疫・炎症疾患の基礎知識	

8. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

計0件 (うち出願0件 / うち取得0件)

9. 科研費を使用して開催した国際研究集会

計0件

10. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

-

11. 備考

-