

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		感染発癌機構にオートファジーが果たす役割についての分子機構の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		The role of autophagy in infection-associated carcinogenesis			
研究氏 代表名 者	カナ CC	姓)ジヌシ	名)マサヒサ	研究期間 B	2011 ~ 2012年
	漢字 CB	地主	将久	報告年度 YR	2012年
	ローマ字 CZ	Jinushi	Masahisa	研究機関名	北海道大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		北海道大学遺伝子病制御研究所・准教授			
<p>概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)</p> <p>オートファジーと発癌の関連に関して、オートファジー欠損肝細胞で自然発癌を認めるとの報告があることから、その腫瘍抑制機能が注目されている。しかしながら微小環境形成に携わる正常細胞のオートファジー機能が発癌プロセスに及ぼす影響については未知である。そこで申請者は、正常細胞のなかでも発癌修飾作用が報告されているミエロイド細胞に焦点を絞り、ミエロイド細胞特異的なオートファジー欠損マウス (LysM-Cre/Atg-5<sup>f/f</sup> mice)を対象に、その発癌活性能を検証した。LysM-Cre/Atg-5<sup>f/f</sup> mice への腫瘍細胞(MC38大腸癌、3LL 肺がん等)皮下移植モデルにおいては、腫瘍形成能はコントロール群(Atg-5<sup>f/f</sup> mice)と比較して有意差を認めなかった。それに対して、腫瘍細胞の脾臓、静脈注射による投与については、LysM-Cre/Atg-5<sup>f/f</sup> miceにおける肝、肺転移能はコントロールと比較して著明に減少していた。興味深いことに、LysM-Cre/Atg-5<sup>f/f</sup> miceにおけるCD45<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>ミエロイド細胞数はコントロール群と比較して減少しており、腫瘍転移能活性との関連が疑われた。</p> <p>以上より、ミエロイド細胞由来のオートファジー活性は、腫瘍浸潤、転移能活性を促進している可能性が示唆している。現在その分子メカニズムの解明に向けて研究を継続している途上にある。</p> <p>さらに、C型肝炎ウイルス遺伝子導入された肝癌自然発症モデル(HCV-TG)とMx-Cre/Atg-5<sup>f/f</sup> miceの交配により感染肝発癌オートファジー欠損マウスを作製した。このマウスにおける肝細胞、ミエロイド細胞オートファジーが発癌制御に与える影響について、現在検証を行っている。</p>					
キーワード FA	オートファジー	ミエロイド細胞	転移活性	感染発癌	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Tumor-infiltrating dendritic cells suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through TIM-3-HMGB1 interaction.							
	著者名 <sup>GA</sup>	Chiba S, et al.	雑誌名 <sup>GC</sup>	Nature Immunology					
	ページ <sup>GF</sup>	832~842	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	2	巻号 <sup>GD</sup>	13
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	ATM-mediated DNA damage signals mediate immune evasion through integrin- $\alpha\beta3$ -mediated mechanisms.							
	著者名 <sup>GA</sup>	Jinushi M, et al.	雑誌名 <sup>GC</sup>	Cancer Research					
	ページ <sup>GF</sup>	56~65	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	2	巻号 <sup>GD</sup>	72
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Tumor-associated macrophages regulate tumorigenicity and anticancer drug responses of cancer stem/initiating cells.							
	著者名 <sup>GA</sup>	Jinushi M, et al.	雑誌名 <sup>GC</sup>	Proceedings of National Academy of Science of U.S.A.					
	ページ <sup>GF</sup>	24125~24130	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	1	巻号 <sup>GD</sup>	108
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

#### 欧文概要 EZ

Autophagy is a lysosomal degradation mechanism that is important for liver homeostasis and survival. Recent studies have unveiled the critical role of autophagic machineries in regulating liver carcinogenic processes, but it remains unclear whether autophagy regulates cancer progression and metastasis by cell-autonomous or microenvironment-mediated mechanisms. Since tissue-resident myeloid cells contribute to tumor progression and metastasis, we evaluate the role of myeloid cell-specific autophagy on tumor progression. Tumor cells (CT26 or HEP1) cells were inoculated into Atg-5<sup>f/f</sup>-LysM-Cre-TG mice, which are specifically deleted autophagy-related gene Atg-5 in myeloid cells, or control Atg-5<sup>f/f</sup>- mice. We found that the number and size of tumor cells metastasized to liver and lung were greater in Atg-5<sup>f/f</sup>-LysM-Cre-TG compared to Atg-5<sup>f/f</sup>- mice. These findings revealed that autophagic activities on myeloid cells promote tumor metastasis by cell non-autonomous mechanism. We are now evaluating the role of myeloid cell-specific autophagy on the regulation of hepatitis C virus-derived liver carcinogenesis.