

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		進行癌における免疫監視機構回避の分子機序の解明並びに新規癌治療戦略の開発			
研究テーマ (欧文) AZ		Investigation of molecular mechanisms of intratumoral immunosuppression for treatment against malignant mesenchymal tumors			
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓)ハシモト	名)アリ	研究期間 B	2016 ~ 2018 年
	漢字 CB	橋本	あり	報告年度 YR	2018 年
	ローマ字 CZ	Hashimoto	Ari	研究機関名	北海道大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		北海道大学大学院医学研究科・生化学講座・分子生物学分野・助教			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>これまでに、低分子量G蛋白質 Arf6 を基軸としたシグナル経路 (Arf6 経路) が乳癌及び腎癌等の浸潤・転移性に根幹的役割を果たしていることを明らかにしてきた。また、転移性乳癌細胞において p53 変異による細胞内メバロン酸代謝経路活性の亢進が Arf6 経路の活性化、浸潤・転移性及び薬剤抵抗性の獲得に関与し、当該代謝経路阻害剤スタチン処理により進行性乳癌の浸潤・転移性及び薬剤抵抗性を著しく減弱出来ることを明らかにしてきた。</p> <p>本研究期間において、進行性腎癌を用いた解析から、幹細胞性制御に関わるエピジェネティック因子 EZH2 が Arf6 経路因子及び PD-L1 の遺伝子発現に関与すること、Arf6 経路因子の発現抑制により PD-L1 の細胞内動態が変化することを見出した。EZH2 による PD-L1 発現制御を明らかにするために、EZH2 の発現を抑制した細胞株を用いて RNA-Seq 解析を行い、EZH2 抑制に伴い発現亢進の見られた抑制的転写因子の中から候補分子を同定した。現在詳細な機能解析を進めている。並行して、転移性・薬剤抵抗性が高い膀胱癌細胞を用いた解析から、KRAS 及び TP53 遺伝子変異が Arf6 経路因子の発現及び活性化に関わり、悪性度進展を促進することを見出した。また、Arf6 経路因子と PD-L1 の発現亢進が相関し、活性化 Arf6 経路が PD-L1 の細胞内動態を変化させることにより膀胱癌の免疫回避に関与する知見を得た。さらに、Arf6 活性を阻害するスタチン処理により PD-L1 の細胞内動態変化が観察された。本研究により、進行癌において PD-L1 と Arf6 経路因子の発現が相関すること、腎癌においては EZH2 がその形質獲得に関与すること、さらに、Arf6 経路が PD-L1 の細胞内動態を制御することにより、癌の免疫監視機構からの回避を誘導する新規分子機序を見出した。今後、スタチン等の治療法や新たな標的を提示していく。</p>					
キーワード FA	Arf6	PD-L1	EZH2	p53	

(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 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}		発行年 ^{GE}						巻号 ^{GD}
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}		発行年 ^{GE}						巻号 ^{GD}
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}		発行年 ^{GE}						巻号 ^{GD}
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}						総ページ ^{HE}
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}						総ページ ^{HE}

欧文概要 ^{EZ}