

ID No.	3039
研究課題名	抗腫瘍免疫リガンド MICA の新規制御剤探索
研究代表者	田上 靖 （東京高輪病院・医長）
研究組織 受入教員 研究分担者	東條 有伸 （東京大学医科学研究所・教授）
研究報告 【目的】 我々はゲノムワイド関連解析（GWAS）により C 型肝癌感受性遺伝子として抗腫瘍免疫リガンドである MICA を同定し、その低発現が肝発癌のリスク因子であることを明らかにした（Nat Genet 2011）。一方、癌細胞を取り巻く腫瘍微小環境において、膜上から切断された可溶性 MICA（sMICA）は血中での MICA-NKG2D 相互作用阻害を通じ癌が自然免疫から回避するメカニズムの一つであると考えられている。肝癌ではこれまで ADAM（a disintegrin and metalloprotease）9 と ADAM10 の模型 MICA（mMICA）切断関与が報告されているが、肝癌治療における新たな創薬標的となりうる新規 MICA 切断酵素の検討と阻害剤の探索・解析を行った。 【方法】 培養細胞系はヒト肝癌細胞株 PLC/PRF/5 を用いた。切断酵素候補分子は siRNA によりノックダウンし、遺伝子発現レベルを qPCR により測定した。sMICA、mMICA 発現レベルはそれぞれ ELISA とフローサイトメトリーにより測定した。切断酵素活性は <i>in vitro</i> 蛍光レポーターシステムにて評価した。 【成績】 探索的検討の結果、切断酵素ファミリーのうち、ノックダウンにより sMICA レベルを顕著に減少させ mMICA レベルを増加させる分子を新規に同定した。一方で ADAM9 と ADMA10 の mRNA レベルに変化は見られなかった。また当分子阻害効果が報告されている薬剤により、sMICA レベルの顕著な低下が観察された。そこで <i>in vitro</i> 切断酵素活性測定系を新たに樹立し、FDA 承認薬ライブラリーを用いたスクリーニングの結果、強力な抑制効果を発揮する抗真菌薬を見だし、濃度依存的抑制効果増強を認めた。既報で抗真菌効果をもたらすとされる濃度に近い条件で約 1/10 への抑制効果を確認した。 【考察と結語】 新規同定 MICA 切断酵素の阻害は MICA-NK 細胞系による肝癌細胞選択的排除をもたらし、本 MICA 切断酵素阻害薬である抗真菌薬のさらなる解析は新たな肝癌免疫療法の開発につながると期待される。	