

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： マクロファージ由来タンパク質 AIM によるがん細胞の除去機構を利用した肝細胞がん治療法の開発
2. 研究開発代表者： 新井郷子（国立大学法人東京大学 大学院医学系研究科）
3. 研究開発の成果

AIM (apoptosis inhibitor of macrophage) は、組織マクロファージが特異的に産生する分子量約 50 kDa の分泌型タンパク質であり、ヒト・マウスにおいて同様の性質が確認されている。肝臓では通常時からクッパー細胞による強い産生が観察され、血中では五量体 IgM に結合して安定化することで血中濃度は約 5 µg/ml に保たれている。AIM は通常、肝細胞内に取り込まれ、中性脂肪の蓄積を抑制するはたらきをもつが、がんにおいては、AIM は肝細胞がん (Hepatocellular carcinoma; HCC) の細胞表面に蓄積し、それが補体系の活性化を促すことでがん細胞へ細胞死を誘導することで、がん細胞の速やかな除去に貢献していることが見出された¹⁾。そこで本課題では、この AIM のもつ「がん細胞除去機構」を用いて新しいがん治療法を確立するために以下の項目に取り組んだ。

【1】 HCC を標的とした AIM の細胞表面蓄積誘導によるがん治療系の構築 (HCC 細胞移植モデル)

AIM の HCC 細胞表面上への蓄積の特異性と集積効率を高め、AIM による効率的ながん細胞除去を促進することを目標とし、人為的に特異的抗原を発現させた HCC 細胞株を AIM 欠損マウスの肝臓に移植する一方で、その特異的抗原に対する抗体の認識部位 (Fab) と AIM を fusion したタンパク質を作製し、投与することで HCC 細胞表面上に特異的に蓄積させ、細胞死誘導の検討を行うことを目的とし、H27 年度は特異的抗原の安定発現株の作製と、抗体と AIM の fusion タンパク質の作製を行った。特異的抗原にはヒト CD2 (hCD2)、HCC 細胞株には Hepa1.6 細胞を用いた。

【2】 HCC を標的とした AIM の細胞表面蓄積誘導によるがん治療系の構築 (HCC 特異的に集積するタンパク質 X を利用した系)

本項目も【1】と同様、AIM のがん細胞表面蓄積の効率を高める系の構築が目的であるが、より自然な状態における HCC をターゲットにした AIM の集積を試みた。すなわち、我々は、高脂肪食長期間負荷による脂肪肝由来あるいはジエチルニトロソアミン (DEN) 投与による HCC を有する肝臓において、AIM の有無にかかわらず、がん部特異的に抗原非特異的にタンパク質 X が集積していることを見出した。タンパク質 X は通常、肝細胞表面上の受容体により細胞内に取り込まれることで代謝されるが、がん化した肝臓においては AIM と同様にエンドサイトーシス能の低下によりタンパク質 X が細胞表面上に集積しているものと考えられる。本項目では、このタンパク質 X が抗原非特異的に HCC 表面上に集積する現象を利用し、タンパク質 X と AIM を fusion したタンパク質を作製し、脂肪肝由来 HCC を有する AIM 欠損マウスに投与し、細胞表面への蓄積および細胞死の誘導を検討することを目的とした。H27 年度は、タンパク質 X がヒトやマウスのがんに幅広く集積していることを確認し、また、HCC におけるタンパク質 X の受容体の発現確認を行った。

【引用文献】

- 1) Maehara N, Arai S, Mori M, Iwamura Y, Kurokawa J, Kai, K, Kusunoki S, Taniguchi K, Ikeda K, Ohara O, Yamamura K, Miyazaki T. Circulating AIM prevents obesity-associated hepatocellular carcinoma through complement activation. Cell Rep. 9:61-74, 2014