

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： B 型肝炎における自然免疫の機能解明とその制御による発癌抑止法開発
2. 研究開発代表者： 加藤 直也（東京大学医科学研究所）
3. 研究開発の成果

本研究では、B 型肝炎ウイルス（HBV）による肝発癌における自然免疫系の役割を明らかにし、自然免疫系の制御、特に MICA 発現調節による肝発癌抑止法、肝癌治療法を開発することを目的としている。われわれはゲノムワイド関連解析等の検討により、B 型および C 型肝炎において NK 細胞の標的分子である MICA が肝癌感受性遺伝子であり、MICA の低発現が肝発癌リスク上昇につながることを示した。そこで、MICA/NK 細胞を中心とした細胞性免疫の賦活が肝発癌抑止、肝癌治療につながるという仮説を立て検証を進めた。

まず、MICA 発現スクリーニング系を確立し、FDA 承認薬ライブラリを用いて MICA 発現増強薬をスクリーニングし、HDAC 阻害薬であるボリノスタットを同定した。ボリノスタットは B 型肝炎細胞の MICA 発現を誘導するが、正常ヒト肝細胞では MICA 発現を誘導せず、創薬候補として優れている。B 型肝炎細胞にボリノスタット処理を行うことで、MICA 発現増強を介して B 型肝炎細胞に対する NK 細胞傷害性が亢進した。さらに、皮下に B 型肝炎細胞を移植したマウスにおいて、ボリノスタット投与による NKG2D を介した NK 細胞抗腫瘍効果が増強し、非臨床試験での **proof of concept** に成功した。本結果は、標的特異性を担保し、副作用が低減された肝癌抗腫瘍免疫療法の臨床開発につながると期待され、臨床試験の準備を進めている。

HDAC 阻害薬の多くに MICA 発現増強効果があることを見出し、その作用機序として、創薬標的となり得る転写因子を同定した。HDAC 阻害薬ライブラリを作成し、引き続き MICA 発現増強薬のスクリーニングを行っている。現時点では、B 型肝炎細胞に対する直接的細胞傷害性を示す HDAC 阻害薬を肝癌治療の候補とし、細胞傷害性を示さない HDAC 阻害薬を肝発癌抑止治療の候補とする。また、理化学研究所との共同研究により、MICA 発現増強薬のハイスループットスクリーニングを行っている。同様に MICA 発現を microRNA で調節すること、また、HBV large S 蛋白を用いた bio-nano-capsule による microRNA の肝細胞デリバリーにも成功している。

HBV/肝癌細胞が NK 細胞による排除を回避する分子機序として、膜型 MICA を切断、デコイとして NK 細胞を攪乱する可溶性 MICA を産生する。そこで、MICA 発現増強薬+膜型 MICA 切断酵素阻害剤併用により、可溶性 MICA 産生を抑制し、NK 細胞傷害性を相加的に促進させることに成功した。同様に高活性型 NK 細胞を用いて、B 型肝炎に対する細胞傷害性上昇を示したが、この従来の NK 細胞免疫療法は、MICA 発現増強薬、切断阻害薬の作用に比し、抗 B 型肝炎細胞傷害効果が弱かった。抗 PD-1 抗体同様、癌細胞側の免疫攻撃回避システムの遮断がより有効であると考えている。

また、B 型肝炎が自然免疫系によるサーベイランスを回避している分子機序について、膜型 MICA 切断に加え、組み込み HBV DNA から発現する HBx 融合蛋白が、MICA 同様に NK 細胞の標的で NKG2D レセプターのリガンド分子の発現を抑制していることを見出した。B 型肝炎が細胞性自然免疫を回避するキーマカニズムの一つと考え、新たな創薬標的としての可能性を検討している。

新たな B 型肝炎感受性遺伝子を探索すべく、B 型肝炎患者 184 名と慢性 B 型肝炎患者 575 名間でのゲノムワイド関連解析を実施し、15 番染色体に 10^{-10} 台とゲノムワイドに有意な関連を示す領域を同定した。新たな創薬標的の発見が期待される。

4. その他

特記すべきことなし。