

## 【基盤研究(S)】

生物系(総合生物)



### 研究課題名 発がんの人種差と免疫応答の関わり の 解明

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授 にしかわ ひろよし  
西川 博嘉

研究課題番号: 17H06162 研究者番号: 10444431  
研究分野: 総合生物、腫瘍学、腫瘍生物学  
キーワード: 発がん、がん免疫

#### 【研究の背景・目的】

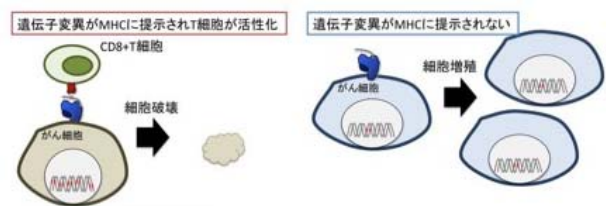
がんは発生過程において、ゲノム不安定性によりがん遺伝子・がん抑制遺伝子といった、がんの発生・進展に直接的に関わる遺伝子(ドライバー遺伝子)の変異により発がんする。発がんの誘発因子として、紫外線、放射線や一部の化学物質が挙げられるが、これらの誘因について人種間での差が少ないにも関わらず、ドライバー遺伝子異常に伴う発がんの頻度は人種間で大きな差があることが広く知られている。よって発がん誘因物質と比較して、がんから生体を防御している機構の差がドライバー遺伝子異常による発がん頻度の人種差の原因となっていることが示唆される。本研究では、ドライバー遺伝子異常による発がんの人種差が HLA 差に伴うという予備的検討に基づき、非小細胞肺癌でのドライバー遺伝子異常による発がん頻度への HLA 遺伝子座の関わりを明らかにする。HLA 遺伝子座の差は、異常タンパク質への免疫応答の関わりを示唆することから、ドライバー遺伝子異常に由来する異常タンパク質に対して発がんしやすい HLA としにくい HLA での抗原提示と免疫応答誘導を検討し、免疫監視に関わる抗腫瘍免疫応答を解明する。これにより、発がんの人種差という大きな課題に対する解決に取り組むとともに、免疫監視が作動している HLA タイプの T 細胞応答を再現することにより抗腫瘍免疫応答の本態を理解することを目的とする。

#### 【研究の方法】

1) GWAS 解析からの HLA 領域の解析と発がんに関連するドライバー遺伝子変異解析をもとに、ドライバー遺伝子変異による発がんの HLA アリルによる頻度の差を明らかにする。つまり発がんしやすい HLA としにくい HLA を明らかにする。  
2) 1)のドライバー遺伝子情報と HLA 情報をもとに、ドライバー遺伝子変異由来の異常タンパク質で抗原提示される部位を *in silico* で予測する。それらに対する免疫応答を発がんしやすい HLA とそうでない HLA をもつヒトから採取した末梢血で特異的 CD8+T 細胞を誘導し、分子発現、細胞機能を検討す

ることで、免疫監視にかかわる抗腫瘍免疫応答の本態を解明する。

3) ヒト HLA のトランスジェニックマウスを作製し、T 細胞応答を検討する。また、HLA と遺伝子変異を導入したマウスの腫瘍株に対する抗腫瘍効果を確認することで、仮説を立証する。



#### 【期待される成果と意義】

発がんの人種差という課題が解決されれば、一定の HLA をもつヒトでの発がんの危険性が明確となり、がん予防の可能性が示唆される。

発がん過程での免疫監視に関わる免疫応答の誘導及び抑制機構が明らかになれば、抗腫瘍免疫応答の本態が解明されることにつながり、新規がん免疫療法開発に展開できる。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Saito T, Nishikawa H, et al; Two FOXP3+CD4+ T cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers. **Nat Med.** 22(6):679-84 2016.
- Maeda Y, Nishikawa H, et al. Detection of self-reactive CD8+ T cells with an anergic phenotype in healthy individuals. **Science.** 346(6216):1536-40 2014.

#### 【研究期間と研究経費】

平成29年度ー33年度 161,700千円

#### 【ホームページ等】

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_J/laboratory/basic-med/micro-immunology/immunology/](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/basic-med/micro-immunology/immunology/)  
<http://epoc.ncc.go.jp/division/immunology/>