

審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1347 号	氏名	横溝 香奈子
審査担当者	主査	古賀 浩徳	(印)
	副主査	秋篠 純	(印)
	副主査	溝口 恵美子	(印)
主論文題目： Knockout of high-mobility group box 1 in B16F10 melanoma cells induced host immunity-mediated suppression of in vivo tumor growth (B16F10 メラノーマ細胞における high-mobility group box 1 ノックアウトは宿主免疫を介した in vivo 腫瘍増殖抑制を誘導する)			

審査結果の要旨 (意見)

本研究は、腫瘍増殖における HMGB1 の役割を明らかにした研究である。すなわち、マウス皮下移植腫瘍モデルにおいて、HMGB1 の発現を CRISPR/Cas9 システムによりノックアウト (KO) した腫瘍群では、対照群に比し有意に多くの CD8 陽性 CTL、M1 type と考えられるマクロファージ、さらには CD11c 陽性の樹状細胞などの腫瘍内浸潤が観察された。このことは、HMGB1 が腫瘍免疫において抑制的に働いていることを意味し、腫瘍細胞における HMGB1 の発現を減らすことによって、“immune cold”な腫瘍を“immune hot”へと導けることを示唆している。また、HMGB1-KO 腫瘍細胞の皮下移植により、HMGB1 発現腫瘍 (wild type) の縮小が見られるなど、個体 (宿主) 全体の抗腫瘍免疫が活性化される結果も得られており、治療学的にも大変興味深い。臨床応用する道筋を考えたとき、いくつかの明らかにすべき点が指摘されたが、それらが解決されたとき、本研究の価値はさらに高まると思われる。

論文要旨

High mobility group box 1 (HMGB1) は、損傷した細胞や死細胞から放出され、炎症とその後の自然免疫を誘導するダメージ関連分子パターン (DAMP) 分子として報告されている。しかし、腫瘍微小環境における炎症は腫瘍の促進や進行に寄与しているため、抗腫瘍免疫における HMGB1 の役割は不明である。本研究では、CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノム編集により、B16F10 および CT26 マウス腫瘍から HMGB1 ノックアウトクローンを樹立し、抗腫瘍免疫における HMGB1 の役割について検討した。その結果、1) 腫瘍細胞の HMGB1 をノックアウトすると、in vivo での腫瘍増殖が抑制されるが、in vitro では抑制されない、2) in vivo での腫瘍増殖の抑制は CD8 T 細胞を介する、3) HMGB1 ノックアウト腫瘍では CD8 T 細胞、マクロファージおよび樹状細胞の腫瘍組織への浸潤が促進されることがわかった。これらの結果から、腫瘍細胞における HMGB1 のノックアウトは、腫瘍を免疫細胞の浸潤の少ない「コールド」の状態から細胞浸潤の多い「免疫炎症性」あるいは「ホット」の状態に変換し、細胞傷害性 T リンパ球を介した in vivo での腫瘍増殖を阻害することが示された。腫瘍微小環境への免疫細胞の浸潤は、がん免疫サイクルとして知られる一連の流れの中で重要なステップである。したがって、腫瘍由来の HMGB1 を操作することで、免疫チェックポイント阻害療法やがんワクチン療法などのがん免疫療法の臨床成果を向上させる可能性が示された。