

【目的】 癌内炎症環境で産生される各種サイトカインは、癌細胞が主要な癌特性を獲得するための重要な誘導因子であると同時に、その多くは細胞死を誘導するデスリガンドとしても機能する。従って、各癌組織が独自の炎症環境を成立・維持するためには、「癌内浸潤性免疫細胞群」と「癌細胞特有の炎症誘導能」に加え、炎症性サイトカイン誘導性の細胞死（炎症誘導性細胞死）に対して持続的な抑制機能を発揮する「炎症環境寛容システム」を加えた三者の相互連携が必須であると考えられる。癌細胞自身の炎症学的ながん特性と炎症環境寛容システムの両者には因果関係が存在することが想定されており、本研究では、炎症誘導性細胞死の抑制シグナルに重要である LUBAC ユビキチンリガーゼの機能消失がもたらす各種サイトカインへの細胞死感受性獲得をリードアウトとし、癌細胞が誘導する炎症学的特性の理解を目指す。炎症反応を担う癌内浸潤性の免疫細胞群に着目した従来の研究提案とは異なり、癌細胞自身を解析対象とすることで、個々の癌がもつ微小環境の炎症学的な特徴をシンプルかつ統合的に理解し、癌細胞がもつ炎症学的特性に主眼を置いてがんを分類する方法論を確立することを目的とする。

【方法】 LUBAC 機能を消失させたマウスメラノーマ細胞株 B16F10 を NSG (NOD/ShiLtJ を背景系統とする重度免疫不全 SCID と IL2 受容体 $\gamma$ 鎖の欠損を併せ持つ超免疫不全マウス) の皮下に移植し、自己崩壊による進展抑制効果を確認した。次に主要なサイトカイン受容体を欠損させ、実験に用いて新規細胞死誘導因子の同定を試みた。最後に、その誘導因子が癌細胞自身によって発現誘導されるか組織染色や遺伝子発現解析などから確認した。

【結果】 LUBAC 機能を消失させた B16F10 は培養条件での増殖阻害は起こらないが、マウスに移植すると明らかな進展障害を示した。宿主マウスが野生型マウスの場合その効果はとりわけ顕著だが、NSG においても明らかに進展抑制が認められた。さらに、LUBAC 欠損癌の細胞死を誘起するサイトカインとして IFN- $\gamma$  が重要な候補として同定されたため IFN- $\gamma$  を産生する腫瘍組織内の細胞を探索した結果、癌細胞自身が発現していることを見出した。さらに、この癌の進展には従来抗腫瘍効果をもつと考えられている IFN-g $\cdot$ STAT1 シグナルが必須であることが明らかとなった。今回炎症寛容システムとの相互作用に着目した癌内炎症要素の探索から新たに IFN- $\gamma$  のオートクラインシグナルが B16F10 の腫瘍進展に必須であることを証明した。

癌細胞自身の炎症特性と炎症寛容機構の関連解析から見てきた癌病態における IFN- $\gamma$  の新たな役割

