

医学奨励賞 2021 - がん領域 -

研究成果報告書（追加助成）＜概要＞

所 属	東京薬科大学 生命科学部
氏 名	丸山 剛
研 究 テーマ	抗原提示による上皮細胞間異常センシングとがん変異細胞除去

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
（図表、写真などの貼付を含む）

細胞は自身の細胞内の微小な変化を抗原というかたちで細胞外へ提示する。この内在性抗原の提示は MHC クラス I (MHC-I) に依存しており、傷害性 T 細胞などの活性化によるがん細胞を含む異常細胞の認識および排除に極めて重要な役割を担う (図 1 左)。一方、原がん遺伝子 Ras に変異を生じたがん化初期段階にある上皮細胞は、周辺正常細胞によって管腔側 (体外へ排出される方向) へと押し出される。最近、我々が独自に同定した正常細胞のタンパク質受容体 AltR (Suboptimal alteration recognizing protein) が、変異細胞において発現亢進する MHC-I を認識することで、上皮細胞の抗腫瘍能を惹起することを見出した。このことは、細胞競合現象において長らく不明であった細胞間相互作用シグナルの実体の一つを示すのみならず、非免疫細胞である上皮細胞が、異常細胞の MHC-I を認識するという免疫細胞様のサーベイランス機構を有すること、すなわち、新たな生体防御機構の発見である。

異常発生時を起点として正常上皮細胞は、

- 正常上皮細胞の AltR による変異細胞の MHC-I の認識を経て、
- 変異細胞に対する抗腫瘍能を惹起し、
- 変異細胞を管腔側 (体外方向) へと押し出し排除する

という多段階機構であることを示してきた。例えば、正常上皮細胞は AltR を介して、RasV12 の発現依存的に細胞表面での発現が促進された MHC-I を認識する (図 1 右 a)。これにより AltR は細胞骨格形成因子の集積や周辺正常細胞の偏向性移動などの、変異細胞に対する抗腫瘍能を惹起する (図 1 右 b)。そして、上皮細胞は、NK 細胞や T 細胞を介した免疫応答とは独立したこの抗腫瘍機構によって、変異細胞を管腔側、すなわち体外方向へと放出される方向に押し出し排除する (図 1 右 c)。このことから、MHC-I/AltR の相互作用はがん変異細胞に対する上皮細胞の排除能を促進することで、がん変異細胞の発がんおよび腫瘍化を抑制していることを明らかにした。このように、がん変異細胞表面での MHC-I の発現亢進がリガンドシグナルとして働き、正常細胞はこれを受容体 AltR によって認識することで、がん変異細胞に対する排除能を惹起する。

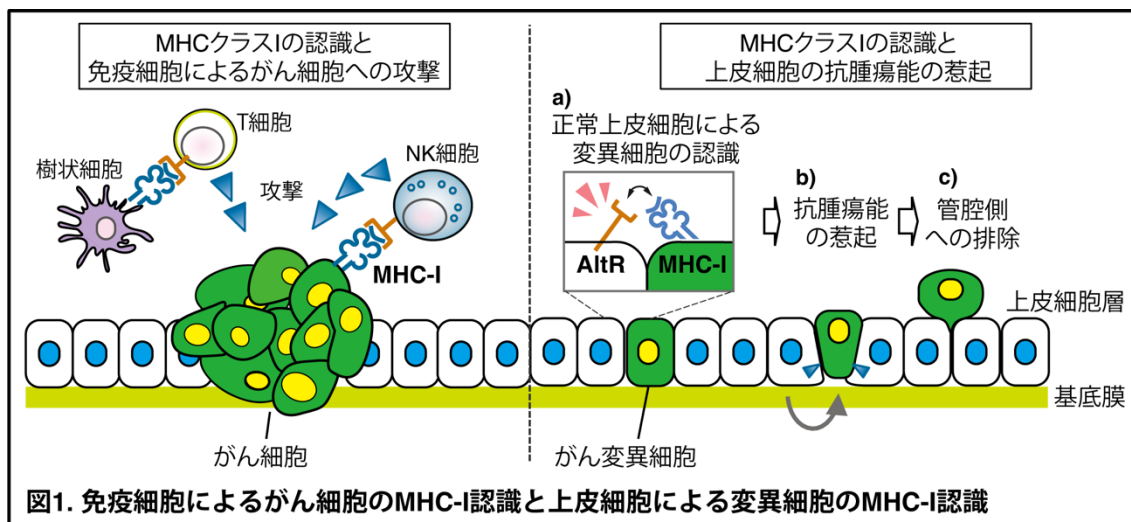


図1. 免疫細胞によるがん細胞のMHC-I認識と上皮細胞による変異細胞のMHC-I認識

医学奨励賞 2021 -がん領域-

研究成果報告書（追加助成）＜発表実績/予定一覧＞

所 属	東京薬科大学 生命科学部
氏 名	丸山 剛

1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 論文のPDFを添付すること。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引く。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 	
1	1. Shiyu Ayukawa, Nagisa Kamoshita & <u>Takeshi Maruyama</u> , Epithelial Cellular defense: Recognition and elimination of aberrant cells by epithelial cells, <i>Seminars in Immunopathology</i> , in press. （査読有）
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1		
2		
3		
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		
5		
6		