

2022 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	鍋倉 宰
研究機関名	筑波大学
所属部署名	生存ダイナミクス研究センター 免疫学
役職名	助教
研究課題名	記憶 NK 細胞の人為的分化誘導法の開発とその応用
研究実施期間	2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

研究成果の概要

ナチュラルキラー（NK）細胞はがんの排除に必要な免疫細胞である。しかしながら、これまでに NK 細胞によるがん免疫応答を増強する手法は開発されていない。近年、NK 細胞が強力な抗がん活性を備える記憶 NK 細胞に分化する事が明らかになった。本研究では、記憶 NK 細胞の分化を制御する分子機構の解明を通し、人為的に記憶 NK 細胞分化を促進する事で、がん免疫を増強するというコンセプトを確立する事を目指す。

本研究課題における研究内容は、「記憶 NK 細胞分化を制御する分子機構の解明」と「記憶 NK 細胞分化の制御を介した NK 細胞がん免疫応答の増強」の 2 つの目的に大別される。

「記憶 NK 細胞分化を制御する分子機構の解明」に関し、当該創発研究者は、機能未詳の遺伝子 Orf38 が記憶 NK 細胞分化を抑制する事、及び、Orf38 は NK 細胞機能を抑制し、一方で Orf38 欠損 NK 細胞は強い抗がん活性を示す事を明らかにした。また、Orf38 が記憶 NK 細胞分化を抑制する分子機構として、以下を明らかにした。

- (1) 脱リン酸化酵素と結合し、活性化 NK 受容体下流シグナル伝達分子のリン酸化を阻害する
- (2) 記憶 NK 細胞において遺伝子発現とアポトーシスの制御に寄与する
- (3) NK 細胞分化に伴って核内移行し、新規の転写因子 X と結合する
- (4) Orf38 は核内で転写因子 X による転写抑制能を亢進する

また、「記憶 NK 細胞分化の制御を介した NK 細胞がん免疫応答の増強」に関し、Orf38 の X 線結晶構造解析を目指し、発現系の検討を開始した。