

2023 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	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

ナチュラルキラー（NK）細胞はがんの制御に必要な不可欠な役割を果たす免疫細胞である。しかし、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示された。本研究では、記憶 NK 細胞の分化や機能を制御する分子機構の解明を通し、人為的な記憶 NK 細胞分化の制御を介した、NK 細胞がん免疫の増強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 細胞分化の制御分子機構の解明」と「記憶 NK 細胞分化の制御を介した NK 細胞がん免疫の増強」の 2 つの目的に大別される。

「記憶 NK 細胞分化の制御分子機構の解明」に関し、当該研究者は、Themis2 が記憶 NK 細胞の分化とその機能を抑制する事を示した。更に Themis 2 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、Themis2 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) Themis2 は脱リン酸化酵素 SHP-1・SHP-2、並びに活性化 NK 受容体下流シグナル伝達分子 Grb2・DAP12 と結合し、Zap70/Syk・Vav1・Erk1/2 のリン酸化を阻害する。
- (2) Themis2 は記憶 NK 細胞において転写とアポトーシスの制御に寄与する。
- (3) Themis2 は NK 細胞分化に伴って核内移行し、機能未知の転写抑制因子 Zfp740 と結合する。
- (4) 核内 Themis2 は Zfp740 による転写抑制能を促進する。
- (5) Zfp740 は抗アポトーシス関連遺伝子の発現を抑制する事で、記憶 NK 細胞分化を抑制する。

また、「記憶 NK 細胞分化の制御を介した NK 細胞がん免疫の増強」に関し、Themis2 阻害剤となり得る化合物を探索する。この目的を達成する為、Themis2 タンパク質の X 線結晶構造解析を目指し、大腸菌による Themis2 タンパク質の発現系を樹立した。現在、同タンパク質の精製に取り組んでいる。

更に、フェーズ 2（ヒト NK 細胞の抗がん活性の増強）を見据え、ヒト NK 細胞株を用いた Themis2 の loss-of-function、及び gain-of-function に着手すると同時に、初代培養ヒト NK 細胞のゲノム編集の条件検討を開始した。