

平成 26 年度 共同研究報告書

研究課題	次世代エピゲノム・トランスクリプトーム解析による担がん生体の分子基盤解明と臨床試験への応用	
研究区分	一般共同研究	
研究代表者	所属	金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学
	氏名	特任教授・橋本真一
受け入れ教員名	氏名	北村秀光
研究目的	<p>本共同研究において、がん患者あるいは IL-6/STAT3 シグナルカスケードを標的としたがん治療モデルマウスのサンプルを使用し、次世代シーケンサーにより超高感度でメモリーT 細胞やがん幹細胞等の発現遺伝子を解析し、がん幹細胞および宿主の抗腫瘍免疫状態を規定する因子を探索する共同研究を実施する。これらの有望な候補因子について、がん免疫治療における、より好ましい新規ターゲットとなり得るか検証する。最終的に担がん生体の分子基盤の解明を行い、がん細胞だけでなく、がん幹細胞をも標的とする特異的エフェクターT 細胞の強力な誘導とメモリーT 細胞を維持することのできる効果的ながん免疫治療法の確立を目指す。</p>	
研究内容・成果	<p>担がん生体における、抗腫瘍エフェクターT 細胞やがん幹細胞について、全ゲノムレベルでトランスクリプトームとエピジェネティクス情報を連結・統合して発現調節機構を明らかにする研究が着目されている。これまでの共同研究にて、担がんマウスモデルと次世代シーケンサーを利用することにより超高感度でメモリーT 細胞やがん幹細胞等の発現遺伝子を解析し、従来は見逃されていたメモリーマーカー、がん幹細胞マーカーなどの微細な変化を捕捉することが可能となった。</p> <p>実際に、EG7 担がんモデルマウスを構築し、がん免疫治療を実施した。この治療過程において得られる T 細胞について遺伝子発現を次世代シーケンサーで網羅的に解析した結果、メモリーT 細胞に関連する遺伝子の特異的発現を確認した。また、IL-6KO マウスあるいは抗 IL-6R 抗体を使用したがん治療モデルマウスを構築し、IL-6/STAT3 のシグナルカスケードが樹状細胞の抗原提示能を低下させるとともに、抗腫瘍免疫の減弱による腫瘍形成の促進に寄与することを見いだした。さらに、ヒト大腸癌患者由来の腫瘍細胞を免疫不全マウスに移植するヒト化担がんマウスモデルを構築し、IL-6 シグナルの遮断による造腫瘍能の抑制効果を確認した。マウスがん細胞株やヒト大腸癌患者臨床検体から樹立したがん細胞株を用いた移植モデルマウスおよびヒト化担がん治療モデルマウスの解析により、腫瘍の悪性化に関する興味深い知見が得られた。</p> <p>本情報を基盤として、今年度、創薬等支援技術基盤プラットフォーム</p>	

	<p>ーム、機能ゲノミクス領域 B に「癌幹細胞を標的とする抗腫瘍免疫システムの治療への応用」が採択され、今後、共同研究をさらに加速して実施することが可能となり、ヒトがん幹細胞の免疫エスケープ機構の解明と原因遺伝子の特定が期待できる。そこで、引き続き、遺伝子病制御研究所の動物施設、共同利用施設の機器を使用し、担がん治療モデルマウスおよびヒト臨床検体よりがん幹細胞、樹状細胞およびメモリーT 細胞を単離し、金沢大学の研究施設において、詳細なエピゲノム・トランスクリプトーム解析を行なうこととした。</p> <p>以上の研究成果により、担がん生体内における IL-6/STAT3 シグナルを基軸とした抗腫瘍免疫の詳細な制御メカニズムが明らかになるとともに、がん幹細胞をも標的とする新規がん治療法開発への応用、次世代がん治療の創出が期待される。</p>
成果	<p>【学会報告】 該当なし</p> <p>【論文発表】 該当なし</p> <p>【プロジェクト】 ■プロジェクト名 文部科学省 平成 26 年度「創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業」機能ゲノミクス領域 B「癌幹細胞を標的とする抗腫瘍免疫システムの治療への応用」 ■プロジェクト期間 2015 年 1 月～2015 年 3 月 ■主な財源 本プロジェクトの支援経費 ■プロジェクトの概要 本プロジェクトでは、より効果の高い癌ワクチン・免疫治療法の確立を目指し、担癌生体内において、ごく微細に存在する癌幹細胞に着目し、癌幹細胞を攻撃するヘルパー・キラーT 細胞および癌幹細胞について、先端的遺伝子解析技術により、超高感度で発現遺伝子を解析することで、従来は見逃されていた、癌幹細胞特異的な分子、抗腫瘍 T 細胞に発現する遺伝子群の微細な変化を捕捉する。本検討・解析により、癌幹細胞を標的とする抗腫瘍免疫治療の奏功に関連する担癌生体内での制御機構を明らかにし、最終的には、癌幹細胞をも標的とした癌治療の確立、および免疫制御因子を用いた次世代癌免疫治療法の開発が期待できる。</p> <p>【新聞報道】 該当なし</p>

【その他】

■発表者名

橋本真一

■発表タイトル

包括的単一細胞遺伝子発現解析によるがんの階層性と組織の多様性

■セミナー名

IGM セミナー

■開催場所

北海道大学遺伝子病制御研究所北棟5階セミナー室（札幌市）

■開催日

平成27年2月23日

■発表形態

口頭発表