

平成 26 年度 共同研究報告書

研究課題		炎症と発癌に関連する遺伝子改変マウスの作製と新規がん治療への応用
研究区分		一般共同研究
研究代表者	所属	東京理科大学生命医科学研究所
	氏名	教授・岩倉洋一郎
受け入れ教員名	氏名	北村秀光
研究目的		発がんの過程において、がん細胞の増殖を促す炎症反応と、がん細胞を拒絶する免疫応答が同時に存在する。これらの炎症と免疫のバランスによって、がんが発生するか拒絶されるかが決定されると考えられるが、その機序について詳細は未だ良く分かっていない。 そこで本共同研究においては、炎症と発がんに関する遺伝子改変マウスを用いた新規がん治療モデルを駆使し、がん細胞の増殖を促進する炎症および免疫バランス制御機構の解明に関する研究を行う。また、最終的には本研究成果で得られた標的分子をターゲットとし、ヒトがん患者の治療を見据えた放射線療法や化学療法に耐性ながん細胞をも標的とする新しいタイプのがん治療法を確立する。
研究内容・成果		我々は、これまでに IL-6 および IL-17 が多くの自己免疫疾患やアレルギー疾患、感染防御に重要な役割を担うことを報告してきた。がん組織微小環境下においても IL-6 および IL-17 の発現・誘導が確認されており、これらのサイトカインのがん疾患への関与が示唆されている。 本共同研究において、IL-6KO マウスや IL-17KO マウスを使用し、担がん生体内の腫瘍組織から産生される炎症性サイトカインである IL-6 や IL-17 が樹状細胞に直接作用し、TLR 刺激によるサイトカイン産生の減弱や MHC クラス II 分子や CD86 などの共刺激分子の発現抑制を介して樹状細胞の抗原提示能を負に制御することを明らかとした。 また抑制性 C-型レクチン受容体の骨代謝系における制御機能について検討し、免疫性受容体と骨代謝との関係について新たな知見を得た。また、がんとサイトカインとの関連から当研究室が保持しているサイトカイン欠損マウスを利用した解析がなされ、新たに免疫系が他の生体維持機構系と相互作用を示すことを明らかとした。 さらに我々は、IFN-γ や I 型インターフェロンといった Type1 サイトカインが樹状細胞に作用し、神経ペプチドの一つニューロキニン A の受容体である NK2R を誘導し、神経ペプチドシグナルカスケードにより MHC クラス II 分子の発現増強が生ずるとともに、樹状細胞の抗原提示能を増強する新しい作用機序の存在も明らかにした。

	本共同研究により、IL-6 や IL-17 さらに Type1 免疫依存的な炎症・免疫系の惹起および生体内におけるがんの増殖を制御する新しい作用メカニズムが明らかにされるとともに、神経ペプチド受容体のノックアウトマウスの作出に着手した。本成果により IL-6 および IL-17 産生細胞や神経ペプチドシグナルを標的とする、がん免疫療法が、がん治療の新規オプションとなり得る可能性が示唆された。
成果	【学会報告】 ■発表者名 Terada Satoshi, Wakita Daiko, Masuko Kazutaka, Kaneumi Shun, Sumida Kentaro, Ohtake Junya, Kishikawa Takuto, Ohno Yousuke, Kita Toshiyuki, Kitamura Hidemitsu ■発表タイトル IL-17 regulates toll-like receptor-mediated activation of dendritic cells ■学会名 AAI Annual Meeting IMMUNOLOGY 2014 ■開催場所 The David L. Lawrence Convention Center, Pittsburgh, PA, USA ■開催日 May 2 - 6, 2014 ■発表形態 ポスター発表 ■発表者名 北村秀光, 大竹淳矢, 金海俊, 大野陽介, 岸川拓斗, 寺田聖, 角田健太郎, 喜多俊行 ■発表タイトル IL-6-STAT3 シグナルの活性化はマウス樹状細胞の機能不全を引き起こし T 細胞応答を負に制御する ■学会名 第 79 回 日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 ■開催場所 札幌市 北海道大学医学部学友会館フラテホール ■開催日 2014 年 6 月 19-20 日 ■発表形態 ポスター発表 ■発表者名

	寺田聖, 角田健太郎, 金海俊, 大竹淳矢, 大野陽介, 岸川拓斗, 喜多俊行, 北村秀光 ■発表タイトル Toll-like receptor を介した樹状細胞機能の活性化に対する IL-17 の影響 ■学会名 第 79 回 日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 ■開催場所 札幌市 北海道大学医学部学友会館フラテホール ■開催日 2014 年 6 月 19-20 日 ■発表形態 ポスター発表 【その他】 ■発表者名 海部知則 ■発表タイトル 抑制性 C-型レクチン受容体の骨代謝系における制御機能 ■セミナー名 IGM セミナー ■開催場所 北海道大学医学部中棟 3 階共通セミナー室 (札幌市) ■開催日 平成 26 年 6 月 18 日 ■発表形態 口頭発表 【論文発表】 ■発表者名 北村秀光, 寺田聖, 脇田大功 ■論文名 がん微小環境下で産生される IL-17 を介した抗腫瘍免疫抑制作用 ■掲載雑誌名 臨床免疫・アレルギー科 ■日付・巻・号 2014 年 11 月・62 巻・5 号 【プロジェクト】 該当なし 【新聞報道】 該当なし
--	--