

平成 26 年度 共同研究報告書

研究課題		神経ペプチドシグナルによる樹状細胞の機能制御とがん免疫治療への応用
研究区分		一般共同研究
研究代表者	所属	旭川医科大学医学部
	氏名	教授・小林博也
受け入れ教員名	氏名	北村秀光
研究目的		本共同研究では、がん疾患における NK2R を介した神経ペプチドシグナルが、患者の腫瘍組織局所における慢性炎症や、抗原提示細胞の活性化を伴う抗腫瘍免疫応答に関与するか否か、各ステージおよび種々の病理組織を用いて検証するとともに、ニューロキニン A/NK2R シグナルのがん抗原特異的 T 細胞の誘導に対する効果を明らかにする。またヒト樹状細胞における NK2R の下流分子の探索と同定、実際のがん患者腫瘍組織を用いた検証を行なう。神経ペプチドシグナルを介した抗腫瘍 Type1 免疫応答を効率よく惹起する新しい治療ターゲットの創出を目指した研究を展開し、最終的にがん疾患の改善や新しいがん治療法の開発に繋ぐことを目指す。
研究内容・成果		これまで、申請者らは、がん細胞、腫瘍組織に特異的に発現するがん抗原のヘルパーエпитープを数多く同定するとともに、Type1 免疫の活性化を基軸とした効果の高いがん免疫治療の開発に向けた研究を行ってきた。さらに、IFN-γ/Th1 細胞を基軸とした Type1 免疫応答において、ヒト樹状細胞におけるニューロキニン A 受容体 (NK2R) の発現レベルが著しく上昇することを明らかにするとともに、ニューロキニン A/NK2R シグナルカスケードが樹状細胞の抗原提示能の亢進を介してヘルパーT 細胞応答を増強すること証明した。 今年度の共同研究において、健常人末梢血検体を用いた試験管内評価系および炎症性疾患患者(喘息、過敏性肺臓炎)の臨床検体を用いた免疫染色の解析を行った結果、ヒトマクロファージおよび樹状細胞において STAT-1 依存的 Type-1 免疫の過剰な応答による、NK1R・NK2R の発現制御を介したサブスタン P およびニューロキニン A といった神経ペプチドシグナルの炎症性疾患における病態発症への関与が示唆された。本情報をもとに国内外の学会にて発表 (AAI、日本インターフェロン・サイトカイン学会、日本免疫学会)を行なうとともに、原著論文を作成し、投稿を行った。 また、肝がんおよび子宮頸がん患者腫瘍組織における神経ペプチド受容体の発現を免疫染色により解析・評価を行い、NK1R は炎症・免疫細胞およびがん細胞に発現し、NK2R は腫瘍組織に浸潤する免疫細胞に強く発現している知見が得られた。この結果を基軸として

	国内外の学会にて発表(AACR、日本がん免疫学会、日本癌学会)を行なうとともに、新規論文を作成・投稿することを決定した。 さらに、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、NK1R および NK2R とマクロファージ、樹状細胞の蛍光二重染色による解析、およびヒト化マウスモデルを使用した担がん治療実験系の構築を行ない、ヒト肺組織でのマクロファージ・樹状細胞での NK1R および NK2R の共発現が確認されるとともに、ヒト化担がんマウスによる神経ペプチドシグナルの <i>in vivo</i> 評価モデルを作出した。 本成果により、今後、神経ペプチドシグナルによるヒト樹状細胞の機能制御に関する作用メカニズムが解明されるとともに、新規創薬ターゲットの同定により、がん疾患の改善や新しいがん治療法の開発が期待できる。
成果	【学会報告】 ■発表者名 Hidemitsu Kitamura, Junya Ohtake, Shun Kaneumi, Kazutaka Masuko, Kentaro Sumida, Satoshi Terada, Takuto Kishikawa, Yosuke Ono, Toshiyuki Kita, Hiroya Kobayash ■発表タイトル Neuropeptide signaling activates Type-1 immunity through the NK1 and NK2 receptors on human dendritic cells ■学会名 100th AACR Annual Meeting 2014 ■開催場所 San Diego Convention Center, San Diego, CA, USA ■開催日 April 5-9, 2014 ■発表形態 ポスター発表 ■発表者名 Hidemitsu Kitamura, Junya Ohtake, Shun Kaneumi, Kazutaka Masuko, Kentaro Sumida, Satoshi Terada, Takuto Kishikawa, Yosuke Ono, Toshiyuki Kita, Hiroya Kobayashi ■発表タイトル Activation of IL-6/STAT3-signaling cascade induces suppression of antigen presentation by human 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

Shun Kaneumi, Junya Ohtake, Kazutaka Masuko, Kentaro Sumida, Satoshi Terada, Takuto Kishikawa, Yosuke Ohno, Toshiyuki Kita, Hiroya Kobayashi, Hidemitsu Kitamura

■発表タイトル

NK1R- and NK2R-dependent neuropeptide signaling regulates Type-1 immunity through 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

大竹淳矢, 金海俊, 谷野美智枝, 岸川拓斗, 寺田聖, 角田健太郎, 増子和尚, 喜多俊行, 岩淵禎弘, 田中伸哉, 小林博也, 北村秀光

■発表タイトル

神経ペプチドシグナルはヒト樹状細胞の NK1R および NK2R を介して Type-1 免疫を活性化する

■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

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, 小林博也

■発表タイトル

樹状細胞の NK1R・NK2R を介した神経ペプチドシグナルによる
Type-1 免疫の活性化機構

■学会名

第 18 回 日本がん免疫学会総会

■開催場所

愛媛市・ひめぎんホール

■開催日

2014 年 7 月 30-8 月 1 日

■発表形態

口頭発表

■発表者名

Shun Kaneumi, Junya Ohtake, Yosuke Ohno, Kentaro Sumida,
Satoshi Terada, Takuto Kishikawa, Toshiyuki Kita, Hiroya
Kobayashi, Hidemitsu Kitamura

■発表タイトル

Activation of dendritic cells by neuropeptide signaling through
NK1R and NK2R in neurogenic inflammation 「神経炎症におけ
る NK1R および NK2R を介した神経ペプチドシグナルによる樹状
細胞の活性化」

■学会名

第 73 回 日本癌学会学術総会

■開催場所

横浜市・パシフィコ横浜

■開催日

2014 年 9 月 25-27 日

■発表形態

ポスター発表

■発表者名

Shun Kaneumi, Junya Ohtake, Mishie Tanino, Takuto
Kishikawa, Satoshi Terada, Kentaro Sumida, Kazutaka Masuko,
Toshiyuki Kita, Sadahiro Iwabuchi, Shinya Tanaka, Hiroya
Kobayashi, Hidemitsu Kitamura

■発表タイトル

Activation of antigen-specific T cells by neuropeptide signaling
through neurokinin-2 receptor on human dendritic cells

■学会名

第 43 回 日本免疫学会学術総会・学術集会

	■開催場所 京都市・国立京都国際会館 ■開催日 2014 年 12 月 10-12 日 ■発表形態 ポスター発表
	【論文発表】 該当なし
	【プロジェクト】 該当なし
	【新聞報道】 該当なし