

平成 27 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究
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感染がん治療への応用
新規・継続の別		新規 ・ 継続
研究代表者	所属	旭川医科大学医学部
	職名・氏名	教授・小林博也
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	旭川医科大学・医学部
	職名・氏名	助教・大栗敬幸
	所属	
	職名・氏名	
受け入れ教員	職名・氏名	准教授・北村秀光
研究目的 (300 字程度)		本共同研究では、感染がん疾患における NK1R および 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、in vitro 培養系を用いた評価法により、サブスタンス P/NK1R およびニューロキニン 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 NK1R および NK2R の下流分子の探索と同定を行い、さらに実際のがん患者腫瘍組織や免疫担当細胞を用いたヒト化がん治療マウスモデルによる検証を行なうことで、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する。
研究内容・成果 (1000 字程度)		本共同研究において、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ス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。本研究成果については、国内の学会、国際シンポジウムにて発表するとともに、国際的な専門科学雑誌、JACI誌に掲載された。 当教室でこれまでに同定したSTEAPなどのがん抗原ペプチドを用いて、がん抗原特異的ヘルパーT細胞と樹状細胞との共培養を実施し、NK1RやNK2Rの阻害条件下で、各種サイトカイン産生やキラー活性などの抗原特異的T細胞応答が変動することを確認した。 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。 さらに今年度、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、IVIS による in vivo イメージング解析法の確立を行なった。 これらの結果の一部について、国内外の学会、シンポジウム(日本免疫学会、The 10th International Symposium of the Institute Network)にて発表を行なうとともに、新規論文を作成・投稿することを決定した。
成果	【学会報告】 1. Ohkuri T, Ohtake J, Kaneumi S, Kitamura H, Kobayashi H. A novel mechanism for activating Type-1 immunity by neuropeptide signalings through NK1R and NK2R in tumor microenvironments. The 10th International Symposium of the Institute Network “Towards the next generation research for cancer and immunology”, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, July 23-24, 2015. 2. Kitamura H, Ohtake J, Kaneumi S, Tanino M, Kishikawa T, Terada S, Sumida K, Masuko K, Kita T, Iwabuchi S, Tanaka S, Kobayashi H. Neuropeptide signalings enhance cytokine production by antigen-specific T cells through activation of human dendritic cells 第44回 日本免疫学会学術総会・学術集会 札幌コンベンション・センター 札幌市 2015年11月18-20日 【論文発表】 1. Ohtake J, Kaneumi S, Tanino M, Kishikawa T, Terada S, Sumida K, Masuko K, Ohno Y, Kita T, Iwabuchi S, Shinohara T, Tanino Y, Takemura T, Tanaka S, Kobayashi H, Kitamura H. Neuropeptide signaling through neurokinin-1 and 2 receptors augments antigen presentation by human dendritic cells. <i>J Allergy Clin Immun</i>, 136, 1690-1694, 2015 (IF=11.476) 【新聞報道】 1. 北海道医療新聞 (10/30/2015) 神経ペプチド受容体を介した免疫応答制御調節「シラカバ花粉の反応抑制も一難治性喘息など新治療応用に期待」