

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		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がん免疫治療への応用
新規・継続の別		新規 ・ 継続
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
	職名・氏名	特任教授・橋本真一
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	東京大学大学院医学系研究科
	職名・氏名	教授・松島綱治
	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)		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。そこで、本共同研究において、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、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。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。
研究内容・成果 (1000 字程度)		がん患者生体内のがん微小環境下においては免疫抑制状態であり、がん特異的エフェクターT 細胞を基軸とした抗腫瘍免疫系が作動せず、腫瘍の増殖、転移が進行する。最近、免疫抑制状態を解除する抗 PD1 抗体が、がん治療薬として承認され、三大標準がん治療に加え、新たながん治療法の一つとして確立された。一方、非特異的な免疫抑制状態の解除は、がん患者における間質性肺炎、大腸炎、また自己免疫疾患などの有害事象の発生が懸念されている。従って、がん患者性体内における腫瘍特異的なエフェクターT 細胞の誘導、適切な制御は、これからのがん免疫治療の開発において非常に重要である。 本共同研究で、野生型マウスおよび IL-6 欠損マウスを使用したがん治療モデルマウスを構築し、IL-6 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、キラーT 細胞を基軸とした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。

	これらの共同研究成果を基軸として、文部科学省「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」に採択されるとともに、遺伝子病制御研究所と金沢大学、さらに国立遺伝学研究所からなる多施設連携による共同研究に発展した。そこで、我々の構築した担がん治療マウスモデルの治療過程において得られるエフェクターT細胞、樹状細胞およびがん幹様細胞について遺伝子発現をより詳細に解析した結果、担がん環境下で産生される IL-6 に起因する樹状細胞の機能抑制を介したエフェクターCD8 陽性 T 細胞の機能不全とがん幹細胞様細胞にとってより好ましい環境・ニッチ形成を示唆するデータ、およびその標的候補制御因子群を得た。 これらの共同研究成果の一部については、国内外の学会にて発表を行うとともに、現在、国際的な科学雑誌への投稿論文の作成を行うことを決定した。 以上の研究成果を基盤とし、引き続き本共同研究を実施することで、担がん生体内におけるIL-6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により、次世代型のより効果的ながん治療法の創出が期待される。
成果	【学会報告】 なし
	【論文発表】 なし
	【新聞報道】 なし