

平成 28 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	旭川医科大学 医学部
	職名・氏名	助教・小坂 朱
	所属	旭川医科大学 医学部
	職名・氏名	助教・長門利純
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)	<p>本共同研究では、ウイルス感染・感染がん疾患における神経ペプチド受容体(NK1R および NK2R)を介した神経ペプチドシグナルが、腫瘍組織局所における持続的な慢性炎症や、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を明らかにする。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、神経ペプチド受容体を介したシグナル伝達のがん抗原特異的 T 細胞の誘導に対する効果を検討する。またヒト樹状細胞の機能制御に関連する NK1R および NK2R の下流分子の同定を行い、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担がん治療マウスモデルによる標的分子の発現制御の検証を行なうことで、神経ペプチドシグナルカスケードを標的とした新しい感染がん治療法の創出を目指す。</p>	
研究内容・成果 (1000 字程度)	<p>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による解析を行った結果、ヒトマクロファージおよび樹状細胞においてNK1R・NK2Rの発現制御を介したSTAT-1依存的Type-1免疫応答制御メカニズムの存在が示唆された。さらにヒト単球由来樹状細胞を使用し、NK2Rの下流標的分子についてトランスクリプトーム解析を行ったところ、polyI:C刺激と連動してヒト免疫応答を制御する可能性を示す候補因子を同定した</p> <p>旭川医科大における肝がんおよび子宮頸がん患者腫瘍組織に加え、北海道大学大学院医学研究科消化器外科学分野I(武富紹信教授)の研究グループとも連携して、潰瘍性大腸炎および大腸がん領域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、神経</p>	

	<p>ペプチドシグナルのウイルス感染症、慢性炎症性疾患および腫瘍形成における病態発症への関与が示唆された。</p> <p>これらの研究成果をもとに、平成 28 年度 AMED 「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 プロジェクト (PDIS2037) が採択されるとともに、金沢大学大学院医薬保健学総合研究科および国立遺伝学研究所・遺伝情報分析研究室の研究グループとも連携した多施設共同研究の実施にまで発展した。</p> <p>今年度得られた研究結果の一部については、学会にて発表を行うとともに、国際的な科学雑誌に新規論文を作成・投稿することに決定した。</p> <p>現在、がんの制御には、担がん環境下での新しい抗腫瘍免疫および腫瘍形成の制御メカニズムの解明、標準がん治療との併用をも含めた新しい視点でのがん治療法開発のアプローチが必須と考えられている。</p> <p>本共同研究の遂行により、感染がん患者生体内での神経ペプチドシグナルを介したヒト樹状細胞による、新しい抗腫瘍免疫システムの活性化機構解明が明らかにされるとともに、HBV、HCV や HPV などのウイルス感染による慢性炎症および感染がん、また担がん状態の免疫抑制を打破する、Type1 免疫を効率的に惹起する新規ターゲット分子の同定が期待される。従って、本共同研究の成果により、今後、標準治療に加え、新しいがん治療のオプションとして、慢性炎症の改善や、より効果の高い、がん治療法の確立に寄与できるものと考えている。</p>
<p>成果</p>	<p><b>【学会報告】</b></p> <p>1. 項慧慧、豊島雄二郎、寺田聖、本間重紀、川村秀樹、高橋典彦、武富紹信、小林博也、北村秀光      神経ペプチドシグナルによる腫瘍形成促進メカニズムの解明と新規がん治療法への応用      第20回 日本がん免疫学会総会 大阪国際交流センター 大阪市      2016年7月27-29日</p> <p>2. Huihui Xiang, Yujiro Toyoshima, Satoshi Terada, Shigenori Homma, Hideki Kawamura, Norihiko Takahashi, Akinobu Taketomi, Hiroya Kobayashi, Hidemitsu Kitamura      Neuropeptide signaling through NK1R and NK2R of cancer cells is required for promotion of tumorigenesis in vivo      第75回 日本癌学会学術総会 パシフィコ横浜 横浜市 2016年10月6-8日</p> <p>3. 項慧慧、豊島雄二郎、寺田聖、本間重紀、川村秀樹、高橋典彦、武富紹信、小林博也、北村秀光      腫瘍形成におけるNK2Rを介した新規制御機構      第7回 IGM研究交流会 北海道大学医学部学友会館「フラテ」 札幌市      2016年10月18日</p>

	<p>4. Huihui Xiang, Yujiro Toyoshima, Satoshi Terada, Shigenori Homma, Hideki Kawamura, Norihiko Takahashi, Akinobu Taketomi, Hiroya Kobayashi, Hidemitsu Kitamura  Neuropeptide signaling through NK1R and NK2R is related to inflammation and tumorigenesis in vivo  第45回 日本免疫学会学術集会 沖縄コンベンションセンター、ラグナガーデンホテル 宜野湾市 2016年12月5-7日</p>
	<p><b>【論文発表】</b>  なし</p>
	<p><b>【新聞報道】</b>  なし</p>