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	がん・感染症における免疫細胞の機能制御と疾患治療への応用	
新規・継続の別	新規 ・ 継続	
研究代表者	所属	金沢大学 大学院医薬保健学総合研究科
	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	国立遺伝学研究所 遺伝情報分析研究室
	職名・氏名	准教授・池尾一穂
	所属	金沢大学 大学院医薬保健学総合研究科
	職名・氏名	特任助教・百合野秀朗
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>がん患者由来の臨床検体、および IL-6 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責任因子を同定する共同研究を実施する。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、より有効な新規ターゲットとなり得ることを証明する。</p> <p>最終的に本共同研究にて担がん生体における抗腫瘍免疫・がん幹細胞維持に関する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。</p>	
研究内容・成果 (1000 字程度)	<p>本共同研究において、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。</p> <p>これらの研究成果を基軸として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共同研究を展開し、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 プロジェクトにおける「大腸がん肝転移における免疫抑制因子の同定と新規分子標的薬の開発」プロジェクトが採択されるとともに、さらに国立遺伝学研究所・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に発展した。</p> <p>そこで、引き続き、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、我々の構築した最新の次世代シーケンサー技術を活用したトランスクリプトーム解析を行い、得られた遺伝子発現プロファイルをもとにシグナルパスウェイ解析などを行った結果、担がん環境</p>	

	<p>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。</p> <p>これらの共同研究成果の一部について、学会にて発表を行うとともに、国際的な科学雑誌に論文投稿を行った。</p> <p>また、ヒト大腸癌患者由来の腫瘍細胞を免疫不全マウスに移植するヒト化担がんマウスモデルを構築し、IL-6 シグナルの遮断による造腫瘍能の抑制効果を確認した。さらに、マウス疾患モデルより得られる単一細胞の網羅的遺伝子解析にかかる細胞調整プロトコルを整備し、今後、大腸がん肝転移および担がん治療マウスでの病態や治療過程における制御因子・標的因子の探索も可能となった。</p> <p>以上の研究成果により、引き続き本共同研究を実施することで、担がん微小環境における 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(様)細胞をも標的とする新規がん免疫治療に応用することで、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。</p>
成果	<p>【学会報告】</p> <p>1. 北村秀光、大野陽介、豊島雄二郎、項慧慧、寺田聖、橋本真一、池尾一穂、本間重紀、川村秀樹、高橋典彦、武富紹信 担がん生体におけるIL-6シグナル制御を介した抗腫瘍免疫応答の改善と新規がん免疫治療への応用 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. Hidemitsu Kitamura, Yosuke Ohno, Yujiro Toyoshima, Huihui Xiang, Satoshi Terada, Shinichi Hashimoto, Kazuho Ikeo, Shigenori Homma, Hideki Kawamura, Norihiko Takahashi, Akinobu Taketomi IL-6 inhibits accumulation of antitumor effector cells into tumor microenvironments and promotes 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. Hidemitsu Kitamura, Yosuke Ohno, Yujiro Toyoshima, Huihui Xiang, Satoshi Terada, Shinichi Hashimoto, Kazuho Ikeo, Shigenori Homma, Hideki Kawamura, Norihiko Takahashi, Akinobu Taketomi IL-6 attenuates anti-tumor immune responses by causing dysfunction of dendritic cells in tumor microenvironments 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 日</p> <p>【論文発表】 なし</p>

	【新聞報道】
--	--------

	なし
--	----