

平成 29 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	講師・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	講師・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>持続的なウイルス感染による慢性炎症や過剰な免疫応答、発がんの制御メカニズムの解明とその制御因子の同定は、感染症や感染がん領域における、より効果的な治療法の確立のために重要である。</p> <p>本研究では、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原特異的免疫応答に関与するか否か、種々の病理組織を検証するとともに、マウス生体モデルや in vitro 培養評価系を駆使して明らかにする。</p> <p>本研究により、神経ペプチドシグナルによる慢性炎症、過剰な免疫応答に関する制御メカニズムを解明するとともに、ウイルス感染症・感染がん領域における新規創薬ターゲットの同定を行い、慢性炎症の改善や新しいがん治療法の開発に繋ぐことを目指す。</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、神経ペプチド受容体NK2Rの発現制御を介したSTAT1依存的なType-1免疫応答の制御メカニズムを明らかにした。引き続き、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。さらにNK2R遺伝子の過剰発現細胞株を作出し、マウス担がんモデルによる生体内腫瘍形成や肝転移能の促進作用、あるいはNK2R遺伝子のノックアウトによる腫瘍形成や肝転移の抑制効果を見出し、神経ペプチドシグナルと慢性炎症や腫瘍形成への関与を示唆する研究成果を得た。</p> <p>また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</p>

	<p>し、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プロトコルの構築、IVISによるin vivoイメージング解析法の確立を行なった。</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院消化器外科学教室I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、各種腫瘍組織においてNK2Rは炎症・免疫細胞およびがん細胞に発現している知見が得られ、神経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がん細胞の悪性化への関与が示唆された。</p> <p>今年度得られた研究結果の一部については、The 36th Sapporo International Cancer Symposium (Sapporo, June 22-24, 2017)、および第21回 日本がん免疫学会総会(2017年6月28-30日；千葉)にて発表を行うとともに、国際的な科学雑誌に新規論文として投稿するに至った。</p>
成果	<p>【学会報告】</p> <ol style="list-style-type: none"> Huihui Xiang, Yujiro Toyoshima, Satoshi Terada, Shinichi Hashimoto, Kazuho Ikee, Hiroya Kobayashi, Shigenori Homma, Hideki Kawamura, Norihiko Takahashi, Akinobu Taketomi, Hidemitsu Kitamura: The 36th Sapporo International Cancer Symposium: Royton Sapporo Sapporo: 6月22-24日 北村秀光、項慧慧、豊島雄二郎、木井修平、橋本真一、池尾一穂、小林博也、本間重紀、川村秀樹、高橋典彦、武富紹信：神経ペプチド受容体を介した腫瘍形成メカニズムの解明と新規がん治療法への応用：第21回 日本がん免疫学会：幕張メッセ 千葉市：6月28-30日 <p>【論文発表】 なし</p> <p>【新聞報道】 なし</p>