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		炎症性腸疾患・大腸癌における神経ペプチド受容体を介した疾患制御機構の解明と新規治療法への応用
新規・継続の別		新規 ・ <u>継続</u>
研究代表者	所属	北海道大学大学院医学研究院
	職名・氏名	教授・武富紹信
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	北海道大学・大学病院
	職名・氏名	准教授・高橋典彦
	所属	北海道大学 大学院医学研究科
	職名・氏名	特任教授・川村秀樹
	所属	北海道大学 大学病院
	職名・氏名	助教・本間重紀
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>現代社会において年々増加する潰瘍性大腸炎、クローン病などの難治性炎症性腸疾患の発症、およびそれらの慢性化・重篤化を経た大腸癌の発生に関するメカニズムの解明と炎症・免疫担当細胞の機能制御による疾患の改善・治療法の開発は重要な課題の一つである。</p> <p>そこで本研究では、神経ペプチドシグナル伝達による新規炎症・免疫制御メカニズムの解明を DSS 誘発マウス大腸炎モデルおよび in vitro で誘導したマクロファージ・樹状細胞を使用して証明する。</p> <p>さらに、神経ペプチドシグナルと慢性炎症性腸疾患の発症や大腸癌の発生との関連性について、ヒト臨床検体の神経ペプチドや受容体の発現レベルを精査し、新たな難治性炎症性腸疾患や大腸癌の改善・治療法の確立に繋ぐ科学的エビデンスを得ることを目的とする。</p>
研究内容・成果 (1000 字程度)		<p>平成29年度の共同研究において、マウス大腸炎モデルによる解析・検証を行った結果、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(サブスタnPおよびニューロキニンA)シグナルによる炎症性サイトカインの産生誘導やSTAT-1依存的Type-1免疫の制御に関与すること、また重篤化大腸炎マウスモデルにおいて、NK1R・NK2Rの発現制御を介した神経ペプチドシグナルによる病態発症への関与が示唆された。</p> <p>本成果をもとに、さらに大腸炎モデルマウスより回収した各種細胞における神経ペプチドシグナル関連因子について網羅的なトランスクリプトーム解析および単一細胞遺伝子解析を行い、炎症応答、免疫応答を制御する有望な新規候補標的因子を得た。</p> <p>さらに北海道大学病院と連携し、炎症性腸疾患患者(潰瘍性大腸炎、クローン病)の臨床検体を用いた免疫染色により、神経ペプチド</p>

	<p>受容体 (NK2R) が実際に、ヒト腸の病変部位、組織に浸潤している CD11c陽性細胞群に発現していることを確認した。</p> <p>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、各種炎症・免疫担当細胞のフローサイトメトリーによる解析、単離した各種細胞の遺伝子解析、NK2Rと樹状細胞蛍光二重染色による解析、およびDSS誘発大腸炎マウスモデルを使用し、NK2Rを介した神経ペプチドシグナルの遮断および下流標的分子の阻害による最適化治療プロトコルの構築を行なった。</p> <p>本研究成果の一部について、国際的な専門科学雑誌 (Cancer Sci. 108(10), 1947-1952, 2017; Cancer Sci. 108(10), 1959-1966, 2017) に掲載されるとともに、国内の学会、国際学会にて発表 (第117回 日本外科学会定期学術集会: 4月27-29日: 横浜、The 36th Sapporo International Cancer Symposium: 6月22-24日: Sapporo、第21回 日本がん免疫学会: 6月28-30日: 千葉、第76回 日本癌学会学術総会: 9月28-30日: 横浜、第72回 日本大腸肛門病学会学術集会: 11月10-11日: 福岡、第28回 日本消化器癌発生学会総会: 11月17-18日: 熊本) を行なうとともに、新規投稿論文の検討を開始した。</p>
<p>成果</p>	<p>【学会報告】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 木井修平、北村秀光、豊島雄二郎、岡田尚樹、項慧慧、寺田聖、本間重紀、川村秀樹、高橋典彦、武富紹信: 炎症性腸疾患における STAT1 の活性化を介したシグナルカスケードの関与: 第 117 回 日本外科学会定期学術集会: パシフィコ横浜 横浜市: 4 月 27-29 日 2. 豊島雄二郎、北村秀光、大野陽介、項慧慧、寺田聖、市川伸樹、吉田雅、本間重紀、川村秀樹、高橋典彦、武富紹信: IL-6 は担がん環境下においてタイプ I 型抗腫瘍免疫応答を抑制し、大腸がん肝転移を促進する: 第 117 回 日本外科学会定期学術集会: パシフィコ横浜 横浜市: 4 月 27-29 日 3. Huihui Xiang, Yujiro Toyoshima, Satoshi Terada, Shinichi Hashimoto, Kazuho Ikeo, 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 4. Yujiro Toyoshima, Huihui Xiang, Satoshi Terada, Naoki Okada, Shuhei Kii, Yosuke Ohno, Shigenori Homma, Hideki Kawamura, Norihiko Takahashi, Akinobu Taketomi, Hidemitsu Kitamura: IL-6 suppresses dendritic cell-mediated antitumor immunity and promotes liver metastasis of colorectal cancer cells : The 36th Sapporo International Cancer Symposium: Royton

Sapporo Sapporo Sapporo: 6月22-24日

5. Hidemitsu Kitamura, Yosuke Ohno, Yujiro Toyoshima, Huihui Xiang, Satoshi Terada, Shinichi Hashimoto, Kazuho Ikee, Shigenori Homma, Hideki Kawamura, Norihiko Takahashi, Akinobu Taketomi : IL-6 attenuates function of dendritic cells and effector T cells in tumor-bearing host: The 36th Sapporo International Cancer Symposium: Royton Sapporo Sapporo Sapporo: 6月22-24日
6. 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
7. Yujiro Toyoshima , Huihui Xiang, Satoshi Terada, Naoki Okada, Shuhei Kii, Yosuke Ohno, Shigenori Homma, Hideki Kawamura, Norihiko Takahashi, Akinobu Taketomi, Hidemitsu Kitamura : IL-6 suppresses dendritic cell-mediated antitumor immunity and promotes liver metastasis of colorectal cancer cells : 第76回 日本癌学会学術総会 : パシフィコ横浜 横浜市 : 9月28-30日
8. 木井修平、北村秀光、豊島雄二郎、岡田尚樹、項慧慧、寺田聖、大野陽介、市川伸樹、吉田雅、本間重紀、川村秀樹、高橋典彦、武富紹信 : 炎症性腸疾患における STAT1 の関与 : 第72回日本大腸肛門病学会学術集会 : 福岡国際会議場 福岡市:11月10-11日
9. 豊島雄二郎、北村秀光、大野陽介、項慧慧、寺田聖、市川伸樹、吉田雅、本間重紀、川村秀樹、高橋典彦、武富紹信 : IL-6 は担がん環境下において樹状細胞の機能抑制を介し、大腸がん肝転移を増悪させる : 第72回日本大腸肛門病学会学術集会 : 福岡国際会議場 福岡市:11月10-11日
10. 豊島雄二郎、北村秀光、大野陽介、項慧慧、寺田聖、岡田尚樹、木井修平、市川伸樹、吉田雅、本間重紀、川村秀樹、高橋典彦、武富紹信:IL-6 は樹状細胞を介した抗腫瘍免疫応答を抑制し、大腸がん肝転移を促進する : 第28回日本消化器癌発生学会総会 : メルパルク熊本 熊本市 : 11月17-18日

【論文発表】

1. Ohno Y, Toyoshima Y, Yurino H, Monma N, Xiang H, Sumida K, Kaneumi S, Terada S, Hashimoto S, Ikee K, Homma S, Kawamura H, Takahashi N, Taketomi A, Kitamura H. Lack of IL-6 in the tumor microenvironment augments type-1 immunity and increases the efficacy of cancer immunotherapy. Cancer Sci

	<p>108, 2017, 1959-1966 (IF=3.974)</p> <p>2. Kitamura H, Ohno Y, Toyoshima Y, Ohtake J, Homma S, Kawamura H, Takahashi N, Taketomi A. IL-6/STAT3 signaling as a promising target to improve the efficacy of cancer immunotherapy. <i>Cancer Sci</i>, 108, 2017, 1947-1952 (IF=3.974)</p>
	<p>【新聞報道】</p> <p>なし</p>