

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                   |       | 次世代型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 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<br>(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<br>(300 字程度)      |       | <p>近年医学の進歩により、がん患者の生命予後は著しく向上したが、がんは依然として日本人の死亡原因の第一位であり、特に大腸がんは年々増加し続け、既存の標準治療に加えて、新たながん治療法の確立は重要である。</p> <p>本研究では、次世代シーケンサーを使用した単一細胞遺伝子解析など先端的遺伝子解析技術を駆使し、IL-6 シグナルカスケードを標的とし、がん幹細胞の維持、大腸がんの肝転移能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。</p> <p>最終的に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 細胞を維持する画期的・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<br>(1000 字程度)  |       | <p>平成 29 年度の共同研究において、野生型マウスおよび IL-6 欠損マウスあるいは抗 IL-6R 抗体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、既存の PD-1/PD-L1 を介した免疫疲弊とは異なるキラー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院消化器外科学教室 I、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。そこで、がん患者より末梢血中あるいは腫瘍組織に浸潤した T 細胞を標的とした、遺伝子解析を実施するためのヒト臨床試験研究計画書類(継続の申請書類)を作成し、北大遺伝子病制御研究所および北大大学院医学研究院 医の倫理委員会にて審議を行い、それぞれ承認を得るとともに、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</p> |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>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。</p> <p>さらに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、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>本研究成果の一部について、投稿論文を作成し、国際的ながん領域における専門科学雑誌 (Cancer Sci. 108(10), 1959-1966, 2017) に掲載された。また国内の学会、国際学会 (第 21 回 日本がん免疫学会総会(2017 年 6 月 28-30 日 ; 千葉)、および The 36<sup>th</sup> Sapporo International Cancer Symposium (Sapporo, June 22-24, 2017)) にて研究成果を発表するとともに、さらなる新規投稿論文の作成にも着手した。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 成果 | <p><b>【学会報告】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Huihui Xiang, Yujiro Toyoshima, Satoshi Terada, Shinichi Hashimoto, Kazuho Ikeo, Hiroya Kobayashi, Shigenori Homma, Hideki Kawamura, Norihiko Takahashi, Akinobu Taketomi, Hidemitsu Kitamura: The 36<sup>th</sup> Sapporo International Cancer Symposium: Royton Sapporo Sapporo: 6 月 22-24 日</li> <li>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 function of dendritic cells and effector T cells in tumor-bearing host: The 36<sup>th</sup> Sapporo International Cancer Symposium: Royton Sapporo Sapporo Sapporo: 6 月 22-24 日</li> <li>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</li> </ol> <p><b>【論文発表】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Ohno Y, Toyoshima Y, Yurino H, Monma N, Xiang H, Sumida K, Kaneumi S, Terada S, Hashimoto S, Ikeo K, Homma S, Kawamura H, Takahashi N, Taketomi A, Kitamura H. Lack of IL-6 in the tumor microenvironment augments type-1</li> </ol> |

|  |                                                                                                         |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | immunity and increases the efficacy of cancer immunotherapy. Cancer Sci 108, 2017, 1959-1966 (IF=3.974) |
|  | 【新聞報道】<br>なし                                                                                            |