

平成 30 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 (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・岩淵禎弘
	所属	
	職名・氏名	
受け入れ教員	職名・氏名	准教授・北村秀光
概要 (100～150 字程度)		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。本研究において、担がんマウスモデルおよびヒト臨床検体を使用し、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の結果、担がん環境下で産生される IL-6 に起因する抗腫瘍エフェクターT 細胞の機能不全機構を見出すと共に、治療標的として有望な IL-6 シグナル下流因子を得た。
研究目的 (300 字程度)		大腸がん肝転移マウスモデルおよび大腸がん肝転移症例由来のヒト臨床検体を使用し、腫瘍環境下で細胞社会を構成する免疫細胞、がん細胞およびそのほか各種細胞群から単一細胞について、IL-6 シグナルカスケードを標的としたがん幹細胞の維持、大腸がんの悪性化、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共同研究を実施する。これらの有望な候補因子について作用メカニズムを解明し、がん治療における、より有効な新規ターゲットとなり得ることを証明する。 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次世代型がん治療法の確立に資する科学的エビデンスの蓄積を目指す。
研究内容・成果 (1000 字程度)		本共同研究で、野生型マウスおよび IL-6 欠損マウスあるいは抗 IL-6R 抗体を使用した大腸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作用機序にてキラー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。 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、多施設共同研究を行った。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細胞について解析を行うとともに、ヒト大腸がん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った。本解析により得られた遺伝子発現プロファイルをもとに、さらにシグナルパスイ解析を行った結果、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 細胞の機能不全メカニズム、および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、およびそれらの標的制御因子を得た。 今後、これらの候補制御因子を標的とするがん治療モデルで、その有効性を示すことで、これまでの免疫疲弊の解除によるがん免疫治療とは異なる作用機序での新規がん治療への応用が期待できると考えられる。 本共同研究成果の一部については、論文作成、投稿を行い、これまで国際的な専門科学雑誌 (*, #Cancer Sci. 108(10), 1959-1966, 2017) に掲載された。 また、平成30年度において、国内の学会、国際学会にて発表 (第118回 日本外科学会定期学術集会:4月5-7日:東京、The 37th Sapporo International Cancer Symposium: 7月17-19日: Sapporo、第77回 日本癌学会学術総会:9月27-29日: 大阪、第47回 日本免疫学会学術集会: 12月10-12日: 福岡、第16回 日本免疫治療学会: 2月23日: 東京) を行なった。 引き続き、新規投稿論文の作成に着手し、現在、国際専門科学雑誌 (Cancer Immunol. Res., J Exp. Med.) に投稿あるいは投稿予定である。
成果	【学会報告】 平成 30 年度 1. 木井修平、北村秀光、項慧慧、橋本真一、池尾一穂、豊島雄二郎、岡田尚樹、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: DSS 誘発性大腸炎モデルの病態発症

	における STAT1 の関与 : 第 118 回 日本外科学会定期学術集会 : 4 月 5-7 日 : 東京 2. Huihui Xiang, Yujiro Toyoshima, Shinichi Hashimoto, Kazuho Ikeo, Hiroya Kobayashi, Shigenori Homma, Hideki Kawamura, Norihiko Takahashi, Akinobu Taketomi, Hidemitsu Kitamura: Neuropeptide signaling through NK2R regulates tumorigenesis of colon cancer cells in vivo: The 37th Sapporo International Cancer Symposium: 7 月 17-19 日 : Sapporo 3. Hidemitsu Kitamura, Yosuke Ohno, Yujiro Toyoshima, Huihui Xiang, Shinichi Hashimoto, Kazuho Ikeo, Shigenori Homma, Hideki Kawamura, Norihiko Takahashi, Akinobu Taketomi: The effect of IL-6 on dysfunction of dendritic cells and effector T cells in tumor-bearing host: The 37th Sapporo International Cancer Symposium: 7 月 17-19 日 : Sapporo 4. Yosuke Ohno, Hidemitsu Kitamura, Yujiro Toyoshima, Huihui Xiang, Sumida Kentaro, Kaneumi Shun, Kazuho Ikeo, Shinichi Hashimoto, Shigenori Homma, Hideki Kawamura, Norihiko Takahashi, Akinobu Taketomi: Lack of IL-6 in tumor microenvironment augments type-1 anti-tumor immune responses and facilitates efficacy of cancer immunotherapy: 第 77 回 日本癌学会学術総会: 9 月 27-29 日 : 大阪 5. Hidemitsu Kitamura, Yosuke Ohno, Yujiro Toyoshima, Huihui Xiang, Shinichi Hashimoto, Kazuho Ikeo, Shigenori Homma, Hideki Kawamura, Norihiko Takahashi, Akinobu Taketomi : IL-6-deficient condition augments anti-tumor effector cells and facilitates the efficacy of cancer immunotherapy: 第 47 回 日本免疫学会学術集会 : 12 月 10-12 日 : 福岡 6. 北村秀光、大野陽介、豊島雄二郎、項慧慧、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 を標的とした抗腫瘍免疫システムの改善と新規がん免疫治療への応用 : 第 16 回 日本免疫治療学会 : 2 月 23 日 : 東京 【論文発表】 平成 30 年度 なし 【新聞報道】 平成 30 年度 なし
--	--