

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		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 ・ 継続
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	北海道大学病院
	職名・氏名	助教・本間重紀
	所属	北海道大学病院
	職名・氏名	特任助教・吉田雅
	所属	北海道大学病院
	職名・氏名	医員・市川伸樹
	所属	北海道大学病院
	職名・氏名	医員・大野陽介
受け入れ教員	職名・氏名	准教授・北村秀光
概要 (100～150 字程度)		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新規治療法の開発は重要である。本研究では、DSS 誘発マウス大腸炎モデルおよびヒト臨床検体を使用し、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と治療法開発への応用を行う。
研究目的 (300 字程度)		現在、本邦において潰瘍性大腸炎・クローン病に対しては、インフリキシマブ(抗 TNF-α 抗体)などの生物学的製剤、ステロイド剤や抗炎症・免疫抑制剤の使用がなされ、大幅に患者の QOL の改善がなされたが、劇症化により外科的切除の必要な症例も多数存在するため新たな治療法の開発も望まれている。 そこで本研究では、神経ペプチド受容体を介したシグナル伝達に着目し、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を使用して行う。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。
研究内容・成果 (1000 字程度)		本共同研究において、DSS誘発大腸炎マウスモデルによる解析・検証を行った結果、STAT1シグナルの欠損条件による病態の軽減や

	神経ペプチド受容体の阻害剤投与により、一部の炎症細胞の浸潤が抑制される可能性を見出した。 本成果をもとに、神経ペプチドシグナルが欠損した大腸炎モデルマウスを構築し、神経ペプチドシグナル下流・関連因子について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った結果、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。それらの候補因子に対する阻害剤の投与を行なったところ、病態が軽減する有望な標的分子に関する知見、情報を得た。 さらに北海道大学病院と連携し、潰瘍性大腸炎、クローン病など炎症性腸疾患患者の臨床検体を用いた免疫染色により、リン酸化STAT1や神経ペプチド受容体(NK2R)が実際に、ヒト腸の病変部位に発現していることを見出した。また大腸癌患者腫瘍組織においても、NK2Rの発現を確認した。 以上の結果から、STAT1の活性化やNK2Rを介した神経ペプチドシグナルが、炎症性腸疾患の発症と重篤化、さらに大腸癌の発生に関与することが示唆され、生体内でのシグナル遮断および候補分子の阻害により、炎症性腸疾患の予防、重篤化を制御し得る可能性が考えられた。 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 (*, #Sci. Rep. 5, e13650, 2015; *, #Cancer Immunol. Immunother. 65(2), 193-204, 2016; *, #Cancer Sci. 108(10), 1947-1952, 2017; *, #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、第54回 日本肝癌研究会：6月28-29日：久留米、The 37th Sapporo International Cancer Symposium: 7月17-19日：Sapporo、13th scientific and annual meetings of the European society of coloproctology: 9月26-28日：Nice (France)、第77回 日本癌学会学術総会:9月27-29日：大阪、第73回 日本大腸肛門病学会学術集会:11月9-10日：東京、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. 豊島雄二郎、北村秀光、大野陽介、項慧慧、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 は樹状細胞の機能抑制を介し、大腸がん肝転移を促進する：第 118 回 日本外科学会定期学術集会：4 月 5-7 日：東京 3. 大野陽介、北村秀光、豊島雄二郎、木井修平、市川伸樹、吉田雅、本間重紀、川村秀樹、武富紹信：大腸がんにおける免疫チェックポイント阻害剤の有効症例の拡大を目指した新規がん免疫治療戦略：第 118 回 日本外科学会定期学術集会：4 月 5-7 日：東京 4. 豊島雄二郎、北村秀光、大野陽介、項慧慧、市川伸樹、吉田雅、本間重紀、川村秀樹、高橋典彦、武富紹信：担がん生体で産生される IL-6 は肝臓における抗腫瘍免疫を抑制し、転移性大腸がん細胞の肝転移巣形成を促進する：第 54 回 日本肝癌研究会：6 月 28-29 日：久留米 5. 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 6. 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 7. Shuhei Kii, Hidemitsu Kitamura, Yujiro Toyoshima, Naoki Okada, Huihui Xiang, Satoshi Terada, Shigenori Homma, Hideki Kawamura, Norihiko Takahashi, Akinobu Taketomi: STAT1 signal pathway is associated with inflammatory bowel disease: 13th scientific and annual meetings of the European society of coloproctology: 9 月 26-28 日：Nice (France) 8. 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 9. 木井修平、北村秀光、項慧慧、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における STAT1 シグナルの関与 : 第 73 回 日本大腸肛門病学会学術集会:11 月 9-10 日 : 東京 10. 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 11. 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