

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		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 ・ <u>継続</u>
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
概要 (100～150 字程度)		本共同研究では、神経ペプチドシグナルが、ウイルス感染・感染がんにおける慢性炎症や抗腫瘍免疫応答に関与することをヒト臨床検体を使用して明らかにする。また宿主炎症・免疫応答や腫瘍形成への作用効果をマウス生体モデルで検証し、神経ペプチドシグナルに着目したがんの発生、悪性化メカニズムの解明と新規感染がん治療への応用を行う。
研究目的 (300 字程度)		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探索と同定は、感染症や感染がん領域における、より効果的な予防や治療法の確立のために非常に重要である。 これまで肝細胞がんあるいは子宮頸がん患者の腫瘍組織において、各種免疫担当細胞の浸潤に加え、神経ペプチドの一つ、ニューロキニン A の受容体 NK2R の発現を見出した。 本共同研究において、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について、ヒト臨床検体およびマウス生体モデルにて解明するとともに、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を同定し、慢性炎症の改善や新しい感染がん予防・治療法の開発に繋ぐことを研究目的とする。
研究内容・成果 (1000 字程度)		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。 次に、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得た。さらにヒトがん細胞株においてもIFN刺激によりNK2Rが発現誘導されることを確認した。 そこでNK2R遺伝子を過剰発現させたマウスがん細胞株を作出し、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。 また貴研究所の動物施設、共同利用施設の機器を使用し、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イメージングによる解析・評価系を整備した。 旭川医科大学病院における肝細胞がんおよび子宮頸がん患者腫瘍組織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、各種感染がん腫瘍組織においてNK2Rが炎症・免疫細胞およびがん細胞に発現しているデータが得られた。 以上の結果より、NK2Rを介した神経ペプチドシグナルのウイルス感染症、炎症性疾患の慢性化、および腫瘍形成過程における、がん細胞の発生およびその悪性化への関与が示唆され、その下流関連分子を標的とする新規治療法への応用が期待できると考えている。 本共同研究成果の一部について、これまで国際的な専門科学雑誌(*, # J. Allergy Clin. Immunol., 136(6), 1690-1694, 2015) に掲載された。また平成30年度において、Sapporo、The 37th Sapporo International Cancer Symposium: 平成30年7月17-19日) にて発表した。さらに国際専門科学雑誌(Cancer Immunol. Res.)に投稿し、現在、審査中である。
成果	【学会報告】 平成 30 年度 1. 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 【論文発表】 平成 30 年度 なし 【新聞報道】 平成 30 年度 なし