

令和元年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究
研究課題		IL-6 シグナルカスケードを標的とした感染症の慢性化とがん発症の分子基盤解明および感染がん治療への応用
新規・継続の別		新規 ・ 継続
研究代表者	所属	和歌山県立医科大学医学部先端医学研究所
	職名・氏名	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	和歌山県立医科大学医学部先端医学研究所
	職名・氏名	助教・岩淵禎弘
受け入れ教員	職名・氏名	准教授・北村秀光
概要 (100～150 字程度)		がんは死亡原因の一位であり、新たながん治療法の確立は重要である。本共同研究において、担がんマウスモデルを使用し、次世代シーケンサー技術を活用した遺伝子解析を行なった結果、担がん生体の IL-6 産生による抗腫瘍エフェクター細胞の機能不全機構を見出すとともに、治療標的として有望な下流・関連因子を得た。
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精査し、担がん生体で産生させる IL-6 による、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し、宿主免疫系とがんの発生、悪性化に関する新たな制御メカニズムを解明する。 本共同研究にて担がん生体における抗腫瘍免疫の惹起とがんの悪性化に関する分子基盤の解明を行い、がんの再発・転移を制圧する特異的エフェクターT 細胞の誘導とメモリーT 細胞を維持する次世代型がん治療法の確立を目指す。
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、担がん生体内で産生される IL-6 が樹状細胞の抗原提示能およびサイトカイン産生能を低下させることを見出した。さらに IL-6 シグナル下流・標的分子を検討した結果、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 細胞の腫瘍内浸潤の誘導と細胞傷害活性の減弱を促し、生体内での腫瘍形成の促進に寄与する候補分子の同定とその作用メカニズムを明らかにした。 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連携して、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、シグ

	ナルパスウェ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、およびがん細胞の悪性化に関する候補標的制御因子を得た。 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 と連携し、大腸がん患者腫瘍組織のがん細胞および浸潤した免疫細胞について解析を行った。その結果、大腸がんの悪性化、肝転移巣形成に関与する候補分子の発現を見出すとともに、その下流・関連分子の制御による造腫瘍能の抑制効果を確認した。 本研究で得られた候補制御因子を標的とするがん治療モデルを構築し、その制御による抗腫瘍効果を示すことで、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。 また令和元年度において、国内の学会、国際学会にて発表 (The 38th Sapporo International Cancer Symposium: 7 月 11-13 日: 札幌、第 16 回 日本病理学会カンファレンス: 8 月 2-3 日: 札幌、第 78 回 日本癌学会学術総会: 9 月 26-28 日: 京都、第 48 回 日本免疫学会学術集会: 12 月 11-13 日: 浜松、第 17 回 日本免疫治療学会学術集会: 2 月 22 日: 東京) した。 さらに、新規投稿論文 2 報を作成し、国際専門科学雑誌 (EMBO J, Sci. Rep.) に投稿を行い、いずれも現在、リバイス中である。
成果	【学会報告】 令和元年度 1.Xiang H, Toyoshima Y, Okada N, Kii S, Sugiyama K, Nagato T, Kobayashi H, Ikeo K, <u>Hashimoto S</u>, Tanino M, Taketomi A, <u>Kitamura H</u>, Neuropeptide signaling through NK2R is related to malignancy of colon cancer cells, The 38th Sapporo International Cancer Symposium, Sapporo, Japan, 2019 年 7 月 11-13 日 2.項慧慧, 豊島雄二郎, 岡田尚樹, 木井修平, 杉山昂, 長門利純, 小林博也, 池尾一穂, 橋本真一, 谷野美智枝, 武富紹信, 北村秀光, NK2R を介した神経ペプチドシグナル伝達経路は大腸がん細胞の悪性化に関与する, 第 16 回 日本病理学会カンファレンス, 札幌市, 2019 年 8 月 2-3 日 3.Xiang H, Toyoshima Y, Okada N, Kii S, Sugiyama K, Nagato T, Kobayashi H, Ikeo K, <u>Hashimoto S</u>, Tanino M, Taketomi A, <u>Kitamura H</u>, Blockade of NK2R-mediated neuropeptide signaling suppresses malignancy of colon cancer cells, 第 78 回 日本癌学会学術総会, 京都, 2019 年 9 月 26-28 日

	4.Xiang H, Toyoshima Y, Okada N, Kii S, Sugiyama K, Nagato T, Kobayashi H, Ikeo K, <u>Hashimoto S</u>, Tanino M, Taketomi A, <u>Kitamura H</u>, The role of NK2R-mediated neuropeptide signaling in inflammation and malignancy of colon cancer cells, 第 48 回 日本免疫学会学術集会, 浜松, 2019 年 12 月 11-13 日 5.項慧慧, 豊島雄二郎, 岡田尚樹, 木井修平, 杉山昂, 小林博也, 橋本真一, 谷野美智枝, <u>武富紹信</u>, <u>北村秀光</u>, ニューロキニン A 受容体 NK2R の発現制御による大腸がんの悪性化機構, 第 17 回 日本免疫治療学会学術集会, 東京, 2020 年 2 月 22 日
	【論文発表】 令和元年度 なし
	【新聞報道】 令和元年度 なし