

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		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院
	職名・氏名	特任講師・深井 原
	所属	北海道大学大学院医学研究院
	職名・氏名	講師・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
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炎症性腸疾患や大腸がん患者の臨床検体を使用し、神経ペプチドシグナル伝達による新規炎症・免疫応答制御メカニズムの解明と炎症性腸疾患の改善・予防法開発への応用を行う。
研究目的 (300 字程度)		本邦において年々増加する潰瘍性大腸炎・クローン病患者に対しては、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 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。 本研究では、神経ペプチド受容体を介したシグナル伝達経路に着目し、新規炎症・免疫制御メカニズムの解明について DSS 誘発マウス大腸炎モデルを使用して行う。また神経ペプチドシグナルと慢性炎症性腸疾患の発症や重篤化、さらに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する。本研究において、炎症性腸疾患や大腸癌の改善・治療法の確立に資する、新しい視点での科学的エビデンスの蓄積を目的とする。
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を構築し、その病態発症や重篤化にかかる解析・検証を行った結果、STAT1シグ

	ナルの欠損による病態の軽減や神経ペプチド受容体の阻害により、炎症・免疫細胞の浸潤が抑制されることを見出した。 また、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結果、病態が軽減することを確認した。 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やニューロキニンAに対する受容体(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、STAT1の活性化と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、その下流・関連分子の阻害により、炎症性腸疾患の予防、重篤化、さらには大腸癌の発生を制御し得る可能性が考えられる。
成果	【学会報告】 1.木井修平, 北村秀光, 岡田尚樹, 項慧慧, 杉山昂, 川俣太, 大野陽介, 市川伸樹, 吉田雅, 柴崎晋, 本間重紀, 川村秀樹, 高橋典彦, 武富紹信, DSS 誘発大腸炎モデルの病態発症における STAT1 シグナルの関与, 第 119 回 日本外科学会定期学術集会, 大阪市, 2019 年 4 月 18-20 日 2.Xiang H, Toyoshima Y, Okada N, Kii S, Sugiyama K, Nagato T, Kobayashi H, Ikeo K, Hashimoto S, Tanino M, <u>Taketomi A</u>, <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 3.Wang X, Xiang H, Sugiyama K, Weidong S, <u>Taketomi A</u>, <u>Kitamura H</u>, Arginase-1 is related to the malignancy of colon cancer cells, The 38th Sapporo International Cancer Symposium, Sapporo, Japan, 2019 年 7 月 11-13 日 4.王向東, 項慧慧, 王向東, 杉山昂, 沈輝棟, 本間重紀, 武富紹信, 北村秀光, アルギナーゼ 1 遺伝子の発現と大腸がんの悪性度に関する研究, 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 5.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 6.Xiang H, Toyoshima Y, Okada N, Kii S, Sugiyama K, Nagato T, Kobayashi H, Ikeo K, Hashimoto S, Tanino M, <u>Taketomi A</u>, <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 7.Wang X, Xiang H, Toyoshima Y, Sugiyama K, Weidong S, Homma S, <u>Taketomi A</u>, <u>Kitamura H</u>, Arginase-1 gene expression and the activity

	augment the proliferation 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 8. <u>Kitamura H</u>, Toyoshima Y, Xiang H, Ohtake J, Ohno Y, Homma S, <u>Taketomi A</u>, A novel function of IL-6-related microRNA and the usefulness as a biomarker for evaluation of tumor-bearing state, 第 78 回 日本癌学会学術総会, 京都, 2019 年 9 月 26-28 日 9. <u>Kitamura H</u>, Toyoshima Y, Xiang H, Ohno Y, Homma S, Kawamura H, Takahashi N, Kamiyama T, Tanino M, <u>Taketomi A</u>, IL-6 in tumor-bearing state is related to the immune suppression and metastatic colonization 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 10. Xiang H, Toyoshima Y, Okada N, Kii S, Sugiyama K, Nagato T, Kobayashi H, Ikeo K, Hashimoto S, Tanino M, <u>Taketomi A</u>, <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 11. Wang X, Xiang H, Toyoshima Y, Sugiyama K, Weidong S, Homma S, <u>Taketomi A</u>, <u>Kitamura H</u>, Arginase-1 gene expression and the activity augment the proliferation 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 12. 北村秀光, 項慧慧, 豊島雄二郎, 大野陽介, 本間重紀, 川村秀樹, 高橋典彦, 神山俊哉, 谷野美智枝, 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 17 回 日本免疫治療学会学術集会, 東京, 2020 年 2 月 22 日 13. 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, 武富紹信, 北村秀光, 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】 1. Sumida K, Ohno Y, Ohtake J, Kaneumi S, Kishikawa T, Takahashi N, <u>Taketomi A</u>, <u>Kitamura H</u>, IL-11 induces differentiation of myeloid-derived suppressor cells through activation of STAT3 signalling pathway, <i>Sci Rep</i>, 5, 13650, 2015. (IF=4.011) 2. Ohno Y, <u>Kitamura H</u>, Takahashi N, Ohtake J, Kaneumi S, Sumida K, Homma S, Kawamura H, Minagawa N, Shibasaki S, <u>Taketomi A</u>, IL-6 down-regulates HLA class II expression and IL-12 production of human dendritic cells to impair activation of antigen-specific CD4(+) T cells, <i>Cancer Immunol Immunother</i>, 65(2), 193-204, 2016. (IF=4.900) 3. 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, <u>Taketomi A</u>, <u>Kitamura H</u>, Lack of IL-6 in the tumor microenvironment augments type-1 immunity and increases the efficacy of cancer immunotherapy, <i>Cancer Sci</i>, 108(10), 1959-1966, 2017. (IF=4.751) 4. <u>Kitamura H</u>, Ohno Y, Toyoshima Y, Ohtake J, Homma S, Kawamura H, Takahashi N, <u>Taketomi A</u>, IL-6/STAT3 signaling as a promising target to improve the efficacy of cancer immunotherapy, <i>Cancer Sci</i>, 108(10), 1947-1952, 2017. (IF=4.751) 5. Toyoshima Y, <u>Kitamura H</u>, Xiang H, Ohno Y, Homma S, Kawamura H, Takahashi N, Kamiyama T, Tanino M, <u>Taketomi A</u>, IL-6 modulates the immune status of the tumor microenvironment to facilitate metastatic colonization of colorectal cancer cells. <i>Cancer Immunol Res</i>, 7(12), 1944-1957, 2019 (IF=8.619) 【新聞報道】 1. 北海道医療新聞 2020 年 1 月 24 日 第 2305 号 (3 面) 大腸がん
--	--

	肝転移促進機序を解明 免疫治療最適化も
--	---------------------