

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	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 ・ 継続	
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	准教授・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)	<p>ウイルス感染・感染がんの発症と悪性化における神経ペプチド受容体を介したシグナル伝達経路の関与について検討した。ヒト臨床検体を検索した結果、肝細胞がんや子宮頸がん腫瘍組織でのニューロキニン A 受容体 NK2R の発現を確認した。またマウス担がんモデルを検証し、がん細胞の IFN-α / β 刺激による NK2R の発現誘導と悪性化への関与を見出した。</p>	
研究目的 (300 字程度)	<p>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。</p> <p>本共同研究において、神経ペプチドの一つであるニューロキニン A の受容体 NK2R を介した神経ペプチドシグナルによる慢性炎症、過剰な免疫応答、およびがんの発生と悪性化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・治療法の開発に資する科学的エビデンスの蓄積を目指す。</p>	
研究内容・成果 (1000 字程度)	<p>本共同研究において、はじめに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、ヒト単球由来樹状細胞において、IFN-α / β 刺激あるいは合成dsRNAであるpolyI:Cの刺激により、STAT1依存的に神経ペプチド受容体NK2R誘導され、抗原特異的T細胞応答を正に制御することを確認した。</p> <p>次に、ヒトがん細胞株においてもIFN-α / β の刺激によりNK2Rが発現誘導されることを見出した。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、マウス原発腫瘍モデルににおいて、</p>	

	<p>生体内腫瘍形成がNK2Rの過剰発現により亢進されること、がん肝転移マウスモデルにおいても、肝転移巣形成が促進されることを確認した。さらにNK2R遺伝子のノックアウトによるがん細胞の腫瘍形成や肝転移巣形成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。</p> <p>さらに、肝細胞がん患者および子宮頸がん患者腫瘍組織におけるNK2Rの発現を免疫染色により解析・評価を行なった結果、各種感染がん腫瘍組織において、浸潤している炎症・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。</p> <p>以上の結果より、NK2Rを介した神経ペプチドシグナルが、ウイルス感染症、炎症の慢性化、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に関与する可能性が示唆され、NK2Rあるいはその下流関連分子を標的とする新規がん治療、予防法への応用が期待できると考えられる。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>さらに新規投稿論文を作成し、国際専門科学雑誌(FASEB J)に投稿を行い、現在、リバイス中である。</p>
<p>成果</p>	<p>【学会報告】</p> <p>令和元年度</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Xiang H, Toyoshima Y, Okada N, Kii S, Sugiyama K, Nagato T, <u>Kobayashi H</u>, Ikeo K, Hashimoto S, 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, <u>小林博也</u>, 池尾一穂, 橋本真一, 谷野美智枝, 武富紹信, <u>北村秀光</u>, 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, <u>Kobayashi H</u>, Ikeo K, Hashimoto S, 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, <u>Kobayashi H</u>, Ikeo K, Hashimoto S, Tanino M, Taketomi A, <u>Kitamura</u>

	<p>H, 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</p> <p>5. 項慧慧, 豊島雄二郎, 岡田尚樹, 木井修平, 杉山昂, <u>小林博也</u>, 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</p>
	<p>【論文発表】</p> <p>令和元年度 なし</p>
	<p>【新聞報道】</p> <p>令和元年度 なし</p>