

令和2年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		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	40歳以下○	35歳以下○
	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)		<p>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、IL-6 欠損マウスを使用した担がんモデルを構築し、次世代シーケンサー技術を活用した遺伝子発現解析を行う。担がん生体のがん微小環境における IL-6 産生を介した抗腫瘍エフェクター細胞の機能不全機構を明らかにするとともに、治療標的として有望な下流・関連因子の探索と同定を行った。</p>		
研究目的 (300字程度)		<p>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の中の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。</p> <p>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。</p>		
研究内容・成果 (1000字程度・Web会議の回数も記載)		<p>本共同研究で、野生型マウスおよび IL-6 欠損マウスに大腸がん CT26 細胞を移植する担がんモデルマウス、あるいは抗 IL-6R 抗体を投与する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、IFN-STAT1 シグナル伝達経路の抑制を介したキラー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作用メカニズムを明らかにし</p>		

	<p>た。</p> <p>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、シグナルパスイ解析を行った結果、担がん環境下で産生される IFN-STAT1 シグナル伝達経路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の存在を明らかにした。</p> <p>さらに大腸がんモデルマウスの腫瘍微小環境を構成するがん細胞、免疫細胞、およびそのほか各種細胞群の中の単一細胞の遺伝子発現プロファイルについて精査したところ、腫瘍形成に関連する特徴的な細胞集団の存在と制御遺伝子群の発現を確認した。</p> <p>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 IFN-STAT1 依存的に制御される新規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がん細胞の悪性化の可能性を見出した。</p> <p>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。</p> <p>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 2 年度において、第 24 回 日本免疫学会学術集会にて発表した。さらに、現在、投稿論文 2 報を作成し、国際専門科学雑誌に投稿を行い、1 報がリバイス中で、もう 1 報が、近々再投稿予定である。</p>
成果	<p>【学会報告】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 岩淵 禎弘, <u>北村 秀光</u>, <u>橋本 真一</u>, シングルセル遺伝子解析によるがん細胞の皮内および皮下投与の違いが腫瘍形成能に与える影響, 第 24 回 日本がん免疫学会学術集会, 札幌市(オンライン開催), 2020 年 10 月 7-9 日</li> <li>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, <u>橋本 真一</u>, 谷野 美智枝, 武富 紹信, <u>北村 秀光</u>, IFN-<math>\alpha/\beta</math> による NK2R の発現誘導を介した大腸がんの悪性化, 第 24 回 日本がん免疫学会学術集会, 札幌市(オンライン開催), 2020 年 10 月 7-9 日</li> </ol>

	<b>【論文発表】</b> 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF入力のこと 令和2年度 なし
	<b>【新聞報道】</b> 令和2年度 なし