

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		大腸がん悪性化進展に伴う炎症・免疫細胞の動態変化の研究		
新規・継続の別		新規 ・ 継続		
研究代表者	所属	愛知県がんセンター研究所 がん病態生理学分野	40歳 以下○	35歳 以下○
	職名・氏名	分野長・青木 正博		
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属	愛知県がんセンター研究所 がん病態生理学分野	/	/
	職名・氏名	主任研究員・藤下 晃章		
	所属	愛知県がんセンター研究所 がん病態生理学分野	/	/
	職名・氏名	主任研究員・小島 康		
受け入れ教員	職名・氏名	がん制御学分野教授・園下将大		
概要 (100～150字程度)		大腸がんの悪性化進展過程において、腸内細菌がもたらす炎症反応に付随する好中球の影響を検証するため、好中球に対する中和抗体を大腸がんモデルマウスに投与した。生存期間の短縮傾向が認められたが、腫瘍形成数や悪性化進展に影響は認められなかった。		
研究目的 (300字程度)		腸内細菌がもたらす炎症反応とそれに付随するサイトカインの産生が、大腸がんの進行を制御することが報告されており、腫瘍組織内のリンパ球浸潤に抑制的に作用していると推測されている。本研究課題では、浸潤・転移に至る様々な進展段階の大腸がんを発症するモデルマウスを用いて、悪性化進展に伴う炎症・免疫細胞の動態の変化を解析し、免疫細胞の腫瘍内浸潤を活性化する手法の開発につなげることを目的とする。これまでの研究から Gr1 陽性の顆粒球（好中球）が浸潤に伴って集積していること、同時に LPS（グラム陰性菌）が増加していることを見出しており、大腸がんの悪性化進展における好中球の役割と腸内細菌の関係について検証する。		
研究内容・成果 (1000字程度・Web 会議の回数も記載)		<p>転移性大腸がんモデルマウスの好中球機能を抑制するため、抗好中球抗体 (anti-Gr1antibody: RB6-8C5) を8週齢から週2回 (200 µg/mouse、対称群・中和抗体各10匹) 投与し、貧血や体重減少等の兆候が認められるまで投与した。中和抗体投与群において早期に瀕死状態となる傾向が認められた (生存期間中央値: 対称群 152日 vs 中和抗体 115日)。</p> <p>一方、腫瘍形成数には、有意な差は認められないものの減少傾向が認められた (対称群 5.2個 vs 中和抗体 2.4個)。生存期間の短縮による腫瘍の発生・拡大する期間が短縮したことや好中球の機能抑制による炎症反応が抑えられ、腫瘍の拡大が抑えられた可能性が示唆される。従って、早期に瀕死状態となる要因として、好中球の機能抑制による感染防御機能の低下が示唆される。</p>		

	<p>一方、CD8 陽性 T 細胞の集積は対称群と同様で、腺がん組織内への浸潤はほとんど認められなかったことから、腫瘍組織内へのリンパ球浸潤に Gr1 陽性細胞 (好中球) は寄与していないことが明らかとなった。</p> <p>以上の結果から、悪性化進展に伴い集積する好中球 (Gr1 陽性細胞) は腸内細菌に対して感染防御の機能を有しており、腫瘍組織における炎症反応に関与するが、CD8 陽性 T 細胞の集積には寄与していないことが明らかとなった。</p>
成果	<p>【学会報告】 該当なし</p>
	<p>【論文発表】 該当なし</p>
	<p>【新聞報道】 該当なし</p>