

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		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	40歳以下○	35歳以下○
	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	講師・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)		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シグナルの関与について検討した。ヒト臨床検体を検討した結果、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 の発現を見出した。また担がんマウスモデルを構築し、がん細胞の IFN-STAT1 シグナル伝達経路を介した NK2R の発現誘導と悪性化への関与を確認した。		
研究目的 (300 字程度)		ウイルスの持続的な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にとって重要である。本研究において、神経ペプチドタキキニン類の一つニューロキニン A の受容体 NK2R に着目し、神経ペプチドシグナルによる慢性炎症、過剰な免疫応答、さらにがんの発生とその悪性化について、ヒト臨床検体およびマウス生体モデルにて解明する。本研究をもとに、ウイルス感染症・感染がん領域における新規予防・治療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・治療法の確立を目指す。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		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ニューロキニンAの受容体であるNK2R分子が発現誘導されることを見出した。さらにNK2Rに対する拮抗阻害薬をヒト樹状細胞とT細胞の共培養系に添加することで、IFN-γの産生など抗原特異的なT細胞応答が有意に抑制される		

	ことを確認した。 また、ヒトがん細胞株においてもIFN-α/βの刺激によりNK2Rが、STAT1依存的に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おいて、生体内腫瘍形成がNK2Rの過剰発現により亢進されるとともに、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やNK2Rに対する拮抗阻害薬の投与によるがん細胞の腫瘍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や転移能獲得など悪性化への関与を示唆する研究成果を得た。 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NK2Rが発現しているデータが得られた。 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。 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。また令和2年度において、第24回日本がん免疫学会総会にて発表した。さらに国際専門科学雑誌(The FASEB J および J Exp Med)に投稿し、現在、リバイス中である。 本共同研究の遂行にあたり、Web 会議を2回実施し、実験結果や進捗状況について報告するとともに、今後の実験の進め方について、意見交換やディスカッションを行った。
成果	【学会報告】 1. 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, IFN-α/β 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 【論文発表】 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 【新聞報道】 令和2年度 なし

