

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		婦人科がんにおける IL-34 の役割の解明		
新規・継続の別		新規 ・ 継続		
研究代表者	所属	聖マリアンナ医科大学 医学研究科 産婦人科学	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	職名・氏名	教授・鈴木直		
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属	聖マリアンナ医科大学 医学研究科 産婦人科学	/	/
	職名・氏名	助教・細沼信示		
	所属	聖マリアンナ医科大学 医学研究科 産婦人科学	/	/
	職名・氏名	助教・山中弘之	○	
	所属	聖マリアンナ医科大学 医学研究科 産婦人科学	/	/
	職名・氏名	助教・遠藤拓	○	
	所属	聖マリアンナ医科大学 医学研究科 産婦人科学	/	/
	職名・氏名	診療助手・中村貴香	○	
受け入れ教員	職名・氏名	教授・清野研一郎		
概要 (100～150 字程度)		手術療法，放射線療法の発展により，婦人科がんの局所コントロールは比較的良好な結果が得られるようになってきた．一方でがんの進行や，化学療法等に対する治療抵抗性の獲得に寄与する因子の同定は未だ不十分であり，新たな治療標的分子の探索を行っている．		
研究目的 (300 字程度)		近年清野らは，化学治療抵抗性を有する肺がん細胞より IL-34 が多量に産生されることを発見した．腫瘍由来 IL-34 は腫瘍微小環境において抗腫瘍免疫を抑制する免疫抑制性マクロファージ (M2 マクロファージ) を誘導すると同時に，がん細胞自身の生存シグナルを活性化させることで腫瘍の増大を促進し，その結果がんの治療抵抗性に寄与することを明らかにした (Baghdadi M, et al., Cancer Res. 2016 等)．さらに Human protein atlas (HPA) を用いた患者検体のデータ解析より，卵巣がん患者病巣においても IL-34 が発現していることを突き止めた．これらの背景から，卵巣がん患者検体における IL-34 ががんの病勢にどのように関与しているのか，そして卵巣がんに対する新規治療標的分子としての IL-34 の有用性を評価するために本研究を行った．		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		まず聖マリアンナ医科大学病院婦人科及び北海道大学病院産婦人科より拝受した卵巣がん患者病巣検体における IL-34 の発現を免疫染色にて評価し，患者の臨床情報との関連を調査した．その結果，がんのステージが進んでいる患者ほど原発巣における IL-34 の発現率が高いこと，更に IL-34 の発現が患者の予後不良と正の相関関係		

	にあることを明らかとした。その後マウス卵巣がん細胞株である HM-1 を用いた in vivo モデルにて、腫瘍由来 IL-34 ががんの悪性度に関与するかを検討する実験を行った。HM-1 は元来多量に IL-34 を産生する細胞であることから、CRISPR-Cas9 システムを用いて IL-34 の発現をノックアウトした <i>IL34^{KO}</i> HM-1 とそのコントロール株である Mock HM-1 を樹立し、それぞれをマウスの卵巣被膜下に接種し個体生存期間を測定した。その結果、<i>IL34^{KO}</i> HM-1 を接種した群で有意に生存期間が延長されることが明らかとなった。更に原発巣に浸潤した免疫細胞をフローサイトメトリーにて解析したところ、腫瘍由来 IL-34 の発現を阻害することで腫瘍内における細胞傷害性 T 細胞の割合が増殖し、一方でマクロファージが減少することを示した。これらの結果は International Immunology 誌にて報告している (Endo H, et al., Int. Immunol., 2019)。 腫瘍由来 IL-34 は化学療法に対する治療抵抗性の獲得に寄与しているという我々の知見より、IL-34 は他の治療抵抗性にも関連する因子であると予測した。そこで我々は、抗 PD-1 抗体治療をはじめとした”免疫療法”の治療効果における IL-34 の役割について検討することとした。 Mock HM-1 または <i>IL34^{KO}</i> HM-1 をマウスに皮下接種したモデルにて抗 PD-1 抗体治療を行ったところ、<i>IL34^{KO}</i> HM-1 接種群でのみ治療効果が認められた。このことから、がん細胞由来 IL-34 が免疫チェックポイント阻害 (ICB) 療法の治療効果を抑制することが示唆されたため、加えて Mock HM-1 接種群に対し抗 PD-1 抗体及び抗 IL-34 抗体の併用治療を施す実験も行ったところ、同様に腫瘍の成長抑制が認められた。この結果は IL-34 標的療法が ICB 治療抵抗性を有する婦人科がん患者への効果的なアプローチとなることを示唆するものである。上記の成果は iScience 誌にて報告した (Hama N, et al., iScience, 2020)。 以上が本年度までの成果であり、現在も Web 会議にて緊密に連携をとりながら共同研究を遂行している。 (Web 会議総数: 4)
成果	【学会報告】 参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと ○ 羽馬直希, 小林拓斗, 韓ナヌミ, 北川郁人, 梶原ナビール, 大塚亮, 和田はるか, Hee-kyung Lee, Hwanseok Rhee, 長谷川嘉則, 八木田秀雄, Muhammad Baghdadi, 清野研一郎「腫瘍由来 Interleukin-34 を標的とした新規がん治療法の確立」, 日本がん免疫学会, オンライン開催, 2020/10 ○ 羽馬直希, Muhammad Baghdadi, 小林拓斗, 韓ナヌミ, 梶原ナ

	ビール, 和田はるか, 清野研一郎「Interleukin-34 を基軸とした免疫チェックポイント阻害治療に対する抵抗性獲得メカニズムの理解」, 第 17 回日本免疫治療学会, 東京大学, 2020/2
	【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 [1] Naoki H., Takuto K., Nanumi H., Fumihito K., Nabeel K., Ryo O., Haruka W., Hee-kyung L., Hwanseok R., Yoshinori H., Hideo Y., Muhammad B. and Ken-ichiro S. Interleukin-34 limits the therapeutic effects of immune checkpoint blockade. <i>iScience</i>. 23: 101584, 2020. 【IF: 4.447】
	【新聞報道】 特になし