

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		炎症性腸疾患・大腸癌における神経ペプチド受容体を介した疾患制御機構の解明と新規治療法への応用		
新規・継続の別		新規 ・ 継続		
研究代表者	所属	北海道大学 大学院医学研究院	40歳以下○	35歳以下○
	職名・氏名	教授・武富 紹信		
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	北海道大学 大学院医学研究院	/	/
	職名・氏名	特任講師・深井 原		
	所属	北海道大学 大学院医学研究院	/	/
	職名・氏名	講師・本間 重紀		
	所属	北海道大学 大学病院	/	/
	職名・氏名	特任助教・吉田 雅		
		北海道大学 大学病院	/	/
	職名・氏名	医員・市川 伸樹		
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>潰瘍性大腸炎、クローン病などの難治性炎症性腸疾患の発症および慢性化・重篤化を経た大腸癌の発生に関するメカニズムの解明と新規治療法の開発は重要である。</p> <p>本研究では、DSS 誘発マウス大腸炎モデルおよび炎症性腸疾患や大腸がん患者の臨床検体を使用し、神経ペプチドシグナル伝達による新規炎症・免疫応答制御メカニズムの解明と炎症性腸疾患の改善・予防法開発への応用を試みた。</p>			
研究目的 (300字程度)	<p>本邦において年々増加する潰瘍性大腸炎、クローン病などの難治性炎症性腸疾患の発症、および炎症性腸疾患の慢性化・重篤化を経た大腸癌の発生に関するメカニズムの解明と炎症・免疫担当細胞の機能制御によるこれらの改善・治療法の開発は重要な課題の一つである。これまで、神経ペプチド、ニューロキニン A の受容体(NK2R)が STAT1 依存的に樹状細胞や大腸癌細胞に誘導されること、潰瘍性大腸炎やクローン病の病変組織に浸潤しているマクロファージおよび樹状細胞、あるいは大腸癌患者の腫瘍組織に発現していること、マウス大腸炎モデルにおいて、STAT1 の欠損や神経ペプチド受容体の阻害剤投与により、病態が軽減されることを見出した。そこで本研究では、STAT1 および NK2R を介した神経ペプチドシグナル下流関連分子による新規炎症・免疫制御メカニズムの解明とそのシグナル遮断による治療効果は大腸炎マウスモデルおよび担がんマウスモデルを使用して明らかにする。</p>			

<p>研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)</p>	<p>本共同研究において、DSS誘発大腸炎マウスモデルを構築し、その病態発症や重篤化にかかる解析・検証を行ったところ、STAT1シグナルの欠損や神経ペプチド受容体の阻害により、病態の軽減や、炎症性サイトカインの減弱、ミエロイド系細胞群を中心とした炎症・免疫細胞の浸潤が抑制されることを見出した。そこで、野生型マウスよりミエロイド系細胞群を単離し、STAT1欠損マウスに移入したところ、STAT1欠損条件で認められた、病態の軽減効果の一部が抑制されることを認めた。</p> <p>また、IFN-STAT1シグナル伝達経路、および神経ペプチドシグナル下流・関連因子についてトランスクリプトーム解析および単一細胞遺伝子解析を行った結果、炎症応答、免疫応答を制御する有望な新規候補標的因子を得た。それらの候補因子に対する阻害剤をDSS誘発大腸炎モデルに投与した結果、病態が軽減することを確認した。</p> <p>さらにマウス大腸癌CT26細胞株を使用した担癌モデルにおいて、大腸癌細胞におけるIFN-STAT1を介したNK2Rの発現が癌細胞の腫瘍形成や転移能獲得など悪性化に関与することを確認した。</p> <p>北海道大学病院と連携し、潰瘍性大腸炎、クローン病など炎症性腸疾患患者の臨床検体を用いた免疫染色により、リン酸化STAT1やニューロキニンAに対する受容体(NK2R)の発現レベルを免疫組織化学染色法により解析した結果、実際に、ヒト腸の病変部位に発現していることを見出した。また大腸癌患者腫瘍組織においても、STAT1の活性化とNK2Rの発現を確認した。</p> <p>以上の結果から、ミエロイド系細胞群における IFN-STAT1 シグナル伝達経路の活性化や NK2R の発言誘導を介した神経ペプチドシグナルが、炎症性腸疾患の発症と重篤化、さらに大腸癌の発生と悪性化に関与することが示唆され、その下流・関連分子の阻害により、炎症性腸疾患の予防、重篤化、さらには大腸癌の発生を制御し得る可能性が考えられる。</p>
<p>成果</p>	<p>【学会報告】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 杉山 昂, 北村...秀光, 志智 俊介, 岡田 尚樹, 武富 紹信, Diacylglycerol kinase alpha 阻害は抗がん剤投与による抗腫瘍効果を増強する, 第 120 回 日本外科学会定期学術集会, 横浜市 (オンライン開催) , 2020 年 8 月 13-15 日</li> <li>2. 志智 俊介, 北村...秀光, 杉山 昂, 岡田 尚樹, 武富 紹信, 肝がんモデルを用いた Diacylglycerol Kinase α 阻害による抗腫瘍エフェクター細胞の活性化機序解明, 第 120 回 日本外科学会定期学術集会, 横浜市 (オンライン開催) , 2020 年 8 月 13-15 日</li> <li>3. Hidemitsu...Kitamura, Yujiro Toyoshima, Huihui Xiang,</li> </ol>

Yosuke Ohno, Shigenori Homma, Hideki Kawamura, Norihiko Takahashi, Toshiya Kamiyama, Mishie Tanino, Akinobu Taketomi, Lack of IL-6 augments anti-tumor immunity and suppresses metastatic colonization of colon cancer cells *in vivo*, 第 79 回 日本癌学会学術総会, 広島市 (オンライン開催), 2020 年 9 月 26-28 日

4. Xiangdong Wang, Huihui Xiang, Yujiro Toyoshima, Ko Sugiyama, Shunsuke Shichi, Shen Weidong, Shigenori Homma, Akinobu Taketomi, Hidemitsu Kitamura, Blockade of arginase-1 reduces metastatic colonization of colon cancer cells in tumor-bearing host, 第 79 回 日本癌学会学術総会, 広島市 (オンライン開催), 2020 年 9 月 26-28 日
5. Ko Sugiyama, Hidemitsu Kitamura, Shunsuke Shichi, Naoki Okada, Akinobu Taketomi, Studies on the concomitant effects of DGK $\alpha$  inhibition with anticancer drugs against gastrointestinal cancer cells, 第 79 回 日本癌学会学術総会, 広島市 (オンライン開催), 2020 年 9 月 26-28 日
6. Shunsuke Shichi, Hidemitsu Kitamura, Ko Sugiyama (52142), Naoki Okada, Akinobu Taketomi, Inhibition of diacylglycerol kinase alpha augments anti-tumor immune status of a liver cancer model mouse, 第 79 回 日本癌学会学術総会, 広島市 (オンライン開催), 2020 年 9 月 26-28 日
7. 王 向東, 項 慧慧, 豊島 雄二郎, 杉山 昂, 志智 俊介, 沈 輝棟, 本間 重紀, 武富 紹信, 北村 秀光, 尿素回路・オルニチン代謝関連酵素であるアルギナーゼ 1 遺伝子の発現は大腸がんの転移巣形成と関連する, 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
8. 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- $\alpha/\beta$  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
9. 北村 秀光, 豊島 雄二郎, 項 慧慧, 大野 陽介, 本間 重紀, 川村 秀樹, 高橋 典彦, 神山 俊哉, 谷野 美智枝, 武富 紹信, 担がん生体における抗腫瘍免疫の賦活と大腸がん肝転移の抑制効果, 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
10. 志智 俊介, 岡田 尚樹, 杉山 昂, 木村 沙織, 北村 秀光, 武富 紹信, 肝がんにおける DGK $\alpha$  を介した抗腫瘍免疫の制御, 第 31 回 日本消化器癌発生学会総会, オンライン開催, 2020 年 11 月 27

	<p>日</p> <p>11.豊島 雄二郎, <u>北村 秀光</u>, 項 慧慧, 大野 陽介, 市川 伸樹, 吉田 雅, 間重紀, 川村秀樹, 高橋 典彦, 神山 俊哉, 谷野 美智枝, <u>武 富 紹信</u>, 担がん生体で産生される IL-6 は抗腫瘍免疫を抑制し、大腸がんの肝転移巣形成を促進する, 第 29 回 日本癌病態治療研究会, 誌上開催, 2021 年 1 月 14 日</p>
	<p><b>【論文発表】</b></p> <p>著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと</p> <p>1.Sumida K, Ohno Y, Ohtake J, Kaneumi S, Kishikawa T, Takahashi N, <u>Taketomi A</u>, <u>Kitamura H</u>, IL-11 induces differentiation of myeloid-derived suppressor cells through activation of STAT3 signalling pathway, <i>Sci Rep</i>, 5, 13650, 2015. (IF=3.998)</p> <p>2.Ohno Y, <u>Kitamura H</u>, Takahashi N, Ohtake J, Kaneumi S, Sumida K, Homma S, Kawamura H, Minagawa N, Shibasaki S, <u>Taketomi A</u>. IL-6 down-regulates HLA class II expression and IL-12 production of human dendritic cells to impair activation of antigen-specific CD4(+) T cells, <i>Cancer Immunol Immunother</i>, 65(2), 193-204, 2016. (IF=5.442)</p> <p>3.Ohno Y, Toyoshima Y, Yurino H, Monma N, Xiang H, Sumida K, Kaneumi S, Terada S, Hashimoto S, Ikeo K, Homma S, Kawamura H, Takahashi N, <u>Taketomi A</u>, <u>Kitamura H</u>, Lack of IL-6 in the tumor microenvironment augments type-1 immunity and increases the efficacy of cancer immunotherapy, <i>Cancer Sci</i>, 108(10), 1959-1966, 2017. (IF=4.966)</p> <p>4.<u>Kitamura H</u>, Ohno Y, Toyoshima Y, Ohtake J, Homma S, Kawamura H, Takahashi N, <u>Taketomi A</u>, IL-6/STAT3 signaling as a promising target to improve the efficacy of cancer immunotherapy, <i>Cancer Sci</i>, 108(10), 1947-1952, 2017. (IF=4.966)</p> <p>5.Toyoshima Y, <u>Kitamura H</u>, Xiang H, Ohno Y, Homma S, Kawamura H, Takahashi N, Kamiyama T, Tanino M, <u>Taketomi A</u>. IL-6 modulates the immune status of the tumor microenvironment to facilitate metastatic colonization of colorectal cancer cells. <i>Cancer Immunol Res</i>, 7(12), 1944-1957, 2019 (IF=8.728)</p>
	<p><b>【新聞報道】</b></p> <p>令和 2 年度 なし</p>