

令和3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	副所長 兼 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ける、腸内細菌、および炎症反応に付随するマクロファージの役割を検討するため、抗生剤またはマクロファージに対する中和抗体を転移性大腸がんマウスモデルに投与した。中和抗体処置群、抗生剤処置群ともに、T細胞の浸潤度、腫瘍形成数や悪性化進展に対照群との有意な差は認められなかった。		
研究目的 (300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とそれに付随するサイトカインの産生が、免疫細胞の応答を調節することで大腸がんの進行を制御することが報告され (Saito et al., Nat Med 2016)、これら一連の機構の解明と介入可能な薬剤の開発は、がん治療の第4の柱となった免疫療法の改良に貢献することが期待される。本研究課題では、転移性大腸がんマウスモデルにおいて、腸内細菌、あるいは炎症に関与するマクロファージの抑制が、腫瘍免疫に関与する T 細胞の浸潤やがん進展に及ぼす影響について検討した。免疫細胞の腫瘍内浸潤活性化法の開発につなげることを最終的な目的とした。		
研究内容・成果 (1000字程度・Web 会議の回数も記載)		転移性大腸がんマウスモデル (<i>Cttnb1/Kras/p53/Smad4</i> 変異マウス) に対し、マクロファージを抑制するために CSF1R 中和抗体 (Clone AFS98, 50 mg/kg, i.p., 週 3 回)、あるいは腸内細菌を除去するため抗生剤 (Ampicillin, Neomycin, Vancomycin, Metronidazole の併用) を、8-12 週齢から衰弱の兆候が認められるまで投与し、腫瘍発生数と腫瘍内の T 細胞 (CD8 α陽性細胞) 数を測定した。対称群 (n=9) では腸管腫瘍数が 4.4±6.3 個 (肝転移 3 例)、1 視野あたりの T 細胞数が 0.19±0.22 個であったのに対し、マクロファージ阻害群 (n=7) では腸管腫瘍数 3.1±2.2 個 (肝転移 3 例)、T 細胞数 0.39±0.38 個、抗生剤投与群 (n=8) では腸管腫瘍数 18.3±26.3 個 (肝転移 2 例)、T		

	<p>細胞数 0.18 ± 0.22 個であった。介入により腸管腫瘍の数に多少のバラツキがあったものの、腺がんや肝転移の発生数、そして腫瘍免疫に関わるとされる細胞障害性 T 細胞の集積には大きな影響が認められなかった。これらの結果から、大腸がんの微小環境を構成する免疫細胞や腸内細菌が、がんの悪性化進展や抗腫瘍免疫に直接的に関わる可能性は低いと考えられた。Web 会議は開催していないが、11 月 12 日に遺制研がん制御学分野において研究打ち合わせを実施した。</p>
<p>成果</p>	<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>