

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		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	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	/	/
	職名・氏名	助教・細沼 信示		
	所属	聖マリアンナ医科大学	/	/
	職名・氏名	助教・山中 弘之		
	所属	聖マリアンナ医科大学	/	/
	職名・氏名	助教・遠藤 拓	○	
	所属	聖マリアンナ医科大学	/	/
職名・氏名	医員・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)		<p>清野らは、卵巣がん患者の進行ステージと病巣における IL-34 の発現は正の相関関係にあり、予後不良の一因となり、再発患者の病巣において、IL-34 の発現が初発病巣に比べ高いレベルで検出されることを発見している。本研究ではがんの転移における IL-34 の役割に着目した。マウスモデルを用いた解析により、IL-34 を高発現するがんでは転移が高頻度に生じることが明らかとなった。</p>		
研究目的 (300字程度)		<p>近年清野らは薬剤抵抗性を示すがん細胞から IL-34 が産生され、腫瘍微小環境を免疫抑制的環境へと誘導し、がんの進展に大きく寄与していることを明らかにしてきた (Baghdadi M, et al., Cancer res. 2016 等)。がんのステージ進行に伴い IL-34 の発現が認められるがん組織の割合が増加することも判明しているが、がんの転移や転移組織形成における IL-34 の役割、意義については不明である。本研究では、婦人科がん (卵巣がん、子宮がん) を対象とし、転移や転移組織形成における IL-34 の役割、意義について解析を行うことを目的とした。</p>		
研究内容・成果 (1000字程度・Web 会議の回数も記載)		<p>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。一方で再発、転移に対しての治療には難渋することが多く、そのメカニズム解明や治療法の開発は急務である。</p> <p>清野らは IL-34 を基軸としたがんの組織形成について明らかにしている。IL-34 は CSF-1 に次ぐ CSF-1R の第二のリガンドであり、マクロファージの分化や生存に寄与するサイトカインである。清野</p>		

	<p>らはこれまでの研究で、卵巣がん患者の進行ステージと病巣における IL-34 の発現頻度は正の相関関係にあり、その発現は患者の予後悪化の一因となることを明らかにしてきた。今回、外科的手術及び抗がん治療を行った後に再発した患者の病巣において、IL-34 の発現が初発病巣に比べ高いレベルで検出されることを発見した。実際にヒトの卵巣がん細胞株の培養液中に抗がん剤を添加し生き残ったがん細胞における <i>IL34</i> 遺伝子発現を検討すると、その発現は上昇していた。さらにマウスモデルを用いた <i>in vivo</i> 実験にて、がん細胞由来 IL-34 の発現を阻害すると腫瘍中に浸潤する CD8 陽性 T 細胞の割合が増加する傾向にあることが明らかになった。これらの成果は、卵巣がんに対する IL-34 標的療法の有用性を示唆している。</p> <p>本研究では特にがん転移における IL-34 の役割について着目した。例えば治療抵抗性にて局所再発した卵巣がん組織にて IL-34 の高発現を認めており、転移においても重要な役割を果たしている可能性が高いと考え、研究を行った。</p> <p>方法としては、IL-34 を発現するがん細胞、IL-34 をノックアウトしたがん細胞をマウスに接種し、転移巣形成の多寡を評価する等を行った。また、原発巣及び転移巣を摘出し、フローサイトメトリー、免疫組織化学染色により転移巣に局在する免疫細胞種やその特徴を比較解析する検討なども行った。以下に結果の概略を記す。</p> <p>脾臓内腫瘍移植による肝転移モデルの解析では、IL-34 を発現しないがん細胞移植に比べ、IL-34 を高発現するがん細胞の移植で肝転移が多い結果となった。メカニズム解析を行ったところ、IL-34 高発現腫瘍が転移した肝臓ではマクロファージが増えており、転移巣形成にマクロファージが貢献している可能性が示唆された（投稿準備中）。</p> <p>また、卵巣がん同所移植モデルでの検討も行った。IL-34 をノックアウトしたがん細胞に比べ、IL-34 高発現がん細胞では腹腔内播種が多く、さらに胸腔内への遠隔転移が多くみられた。</p> <p>これらの結果から、IL-34 ががんの転移においても重要な役割を果たしている可能性が示唆され、学会等で報告を行った。</p>
成果	<p>【学会報告】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・梶原ナビール、小林拓斗、大塚亮、清野研一郎. Interleukin-34: Triple-Negative Breast Cancer の治療標的. 第 25 回日本がん免疫学会総会、和歌山県民文化会館、2021 年 7 月 1-3 日</li> </ul> <p>【論文発表】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・Nanumi Han, Hye Yoon Jang, Naoki Hama, Takuto Kobayashi, Ryo Otsuka, Haruka Wada, Ken-ichiro Seino. An optimized protocol for patient-derived xenograft in humanized mice to</li> </ul>

	evaluate the role of IL-34 in immunotherapeutic resistance. STAR Protocols, 2021 April 8.
--	--