

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 | | ニューロキニンA受容体NK2Rを介した宿主炎症・免疫応答の制御と感染がん予防・治療への応用 | | |
| 新規・継続の別 | | 新規・ <u>継続</u> | | |
| 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) | | ヒト樹状細胞において、IFN- α/β -STAT1 依存的な神経ペプチド受容体NK2Rの発現誘導とNK2Rを介した神経ペプチドシグナルによる炎症反応や抗原特異的免疫応答の増強が明らかとなった。また肝細胞がんや子宮頸がん腫瘍組織でのNK2Rの発現を確認するとともに、担がんマウスモデルにおいてがん細胞のIFN- α/β 依存的なNK2Rの発現誘導と悪性化への関与が示唆された。 | | |
| 研究目的 (300字程度) | | 持続的なウイルス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は、感染症や感染がんの予防、治療において重要である。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、さらには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) | | <p>本共同研究において、健康人末梢血検体を用いた<i>in vitro</i>評価系による解析を行った結果、ヒトマクロファージおよび樹状細胞において、I型IFN-STAT1依存的な神経ペプチド受容体NK2Rの発現誘導、NK2Rを介した神経ペプチドシグナルによる炎症反応や抗原特異的免疫応答の制御機構が明らかとなった。</p> <p>また、NK2R遺伝子の過剰発現細胞株を作出し、マウス担がんモデルによる生体内腫瘍形成や肝転移能の促進作用を確認した。さらにNK2R阻害剤の投与やがん細胞におけるNK2R遺伝子の欠損による腫</p> | | |

| | |
|----|--|
| | <p>瘍形成や肝転移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抗腫瘍免疫応答、およびがん細胞の腫瘍形成や転移能獲得などの悪性化への関与を示唆する研究成果を得た。</p> <p>さらに、旭川医科大学病院における肝細胞がんおよび子宮頸がん患者腫瘍組織における神経ペプチド受容体の発現を解析した結果、各種感染がん腫瘍組織においてNK2Rが炎症・免疫細胞およびがん細胞に発現しているデータが得られた。</p> <p>以上の結果より、NK2Rを介した神経ペプチドシグナルが、HBV/HCVやHPVなどのウイルス感染による炎症の慢性化、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。</p> <p>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; *, #J Exp Med, 218(11):e2020792, 2021) に掲載された。また令和3年度において、第18回日本免疫治療学会(2021年5月23日)にて発表した。さらに国際専門科学雑誌(Cancer Science)に投稿し、現在、リバイス中である。</p> <p>本共同研究の遂行にあたり、Web会議を3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。</p> |
| 成果 | <p>【学会報告】 令和3年度</p> <p>1. <u>北村秀光</u>, 項慧慧, 豊島雄二郎, 岡田尚樹, 木井修平, 杉山昂, <u>小林博也</u>, 橋本真一, 谷野美智枝, 武富紹信, 大腸がんの悪性化を促進する神経免疫コンダクター細胞の同定とその制御メカニズム, 第18回日本免疫治療学会学術集会, オンライン開催, 2021年5月23日</p> <p>【論文発表】 令和3年度</p> <p>1. <u>Kosaka A</u>, Ishibashi K, <u>Nagato T</u>, <u>Kitamura H</u>, Fujiwara Y, Yasuda S, Nagata M, Harabuchi S, Hayashi R, Yajima Y, Ohara K, Kumai T, Aoki N, Komohara Y, Oikawa K, Harabuchi Y, Kitada M, <u>Kobayashi H</u>, <u>Ohkuri T</u>. CD47 blockade enhances the efficacy of intratumoral STING-targeting therapy by activating phagocytes. J Exp Med. 218(11), e20200792. 2021年11月, IF=14.307</p> <p>【新聞報道】 令和3年度</p> <p>1. 対がん免疫高める新手法 旭医大、北大が共同研究, 北海道新聞, 2021年12月17日</p> <p>2. 旭医大免疫病理チーム 乳がん新治療 有効性証明, 北海道医療新聞, 2021年11月5日</p> |

