

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		肝炎・肝がんにおける神経ペプチド受容体を介した新規制御メカニズムの解明と新規治療法への応用		
新規・継続の別		新規 ・ <u>継続</u>		
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	准教授・神山 俊哉		
	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	特任助教・柿坂 達彦		
	職名・氏名	特任助教・折茂 達哉		
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>肝炎ウイルスの感染を経た肝がんの発生とその悪性化に関する制御メカニズムの解明は重要である。本研究において、I型インターフェロンを介した神経ペプチド受容体(NK2R)の発現制御に着目し、NK2Rを介した神経ペプチドシグナルによる新規炎症・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について、担がんマウスモデルおよび肝がん患者臨床検体を使用して検討する。</p>		
研究目的 (300字程度)		<p>本邦において肝炎ウイルスの感染を経た肝がんの発生と悪性化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肝がん細胞に誘導されること、肝がん患者の腫瘍組織に発現していること、担がんマウスモデルにおいて、NK2Rの欠損や神経ペプチド受容体の阻害剤投与により、腫瘍形成が軽減されることを見出している。そこで本研究では、これらの研究成果を基盤とし、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を担がんマウスモデルおよび肝がん患者臨床検体を使用して明らかにする。</p>		
研究内容・成果 (1000字程度・Web会議の回数も記載)		<p>今年度、本共同研究において、STAT1および神経ペプチドシグナル下流関連分子による炎症応答および免疫制御メカニズムの解明と、そのシグナル遮断による病態の改善・治療効果を検討した。担</p>		

	<p>がんマウスモデルを使用し、肝がん細胞の悪性化における NK2R を介した神経ペプチドシグナルの作用効果を検証した結果、I 型 IFN の刺激による STAT1 依存的な NK2R 遺伝子の発現増強すること、また NK2R を介した神経ペプチドシグナルの遮断により、がん細胞の増殖が抑制されることを見出した。さらに、肝がん患者腫瘍組織において、NK2R の発現も確認した。</p> <p>本共同研究の結果により、神経ペプチド受容体や STAT1 シグナルに起因する過剰な炎症・免疫応答が引き起こす肝炎の発症や重篤化、さらに肝がんの発生メカニズムに関する新しい科学的エビデンスを蓄積することで今後、新たな肝炎の改善、重篤化の抑制、さらには肝がんの悪性化の予防・治療法開発への応用が期待される。</p> <p>本共同研究成果の一部については、論文作成、投稿を行い、これまで国際的な専門科学雑誌 (*, #Sci Rep, 5, e13650, 2015; *, #Cancer Immunol Immunother 65(2), 193-204, 2016; *, #Cancer Sci, 108(10), 1947-1952, 2017; *, #Cancer Sci, 108(10), 1959-1966, 2017; *, #Cancer Immunol Res, 7(12), 1944-1957, 2019, *, #Cancer Immunol Immunother, 71(4), 889-903, 2021) に掲載された。</p> <p>また、令和3年度において、第121回 日本外科学会定期学術集会(2021年4月8-10日)、第18回 日本免疫治療学会学術集会(2021年5月23日)、第25回 日本がん免疫学会学術集会(2021年7月1-3日)、第80回 日本癌学会学術総会(2021年9月30-10月2日)、第32回 日本消化器癌発生学会総会(2021年11月26-27日)、第50回 日本免疫学会学術集会(2021年12月8-10日)にて発表を行なった。</p> <p>さらに現在、新規投稿論文の作成に着手するとともに、国際専門科学雑誌(Inflammation Res, Cancer Sci)に投稿した論文についてはリバイス投稿している。</p> <p>会議の回数：2回</p>
<p>成果</p>	<p>【学会報告】</p> <p>令和3年度</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 杉山昂, <u>北村秀光</u>, 志智俊介, 木村沙織, 岡田尚樹, <u>武富紹信</u>, 消化器がんにおける新規治療標的 Diacylglycerol kinase alpha の阻害と抗がん剤治療との併用療法に関する研究, 第121回 日本外科学会定期学術集会, 千葉市, 2021年4月8-10日 2. 志智俊介, <u>北村秀光</u>, 杉山昂, 岡田尚樹, <u>武富紹信</u>, 肝がんマ

ウスモデルにおいて Diacylglycerol Kinase α 阻害は免疫チェックポイント阻害治療による抗腫瘍効果を増強させる, 第 121 回 日本外科学会定期学術集会, 千葉市, 2021 年 4 月 8-10 日

3. 木村沙織, 本間重紀, 志智俊介, 沢田堯史, 杉山昂, 松田博紀, 宮岡陽一, 江本慎, 市川伸樹, 吉田雅, 北村秀光, 武富紹信, 大腸がんの肝転移巣形成モデルにおけるメトホルミンの抗腫瘍効果, 第 121 回 日本外科学会定期学術集会, 千葉市, 2021 年 4 月 8-10 日
4. 北村秀光, 項慧慧, 豊島雄二郎, 岡田尚樹, 木井修平, 杉山昂, 小林博也, 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
5. 北村秀光, 王向東, 項慧慧, 豊島雄二郎, 沈輝棟, 杉山昂, 志智俊介, 木村沙織, 本間重紀, 武富紹信, アルギナーゼ 1 の発現とアルギニン代謝の活性化は、がんの悪性化と抗腫瘍免疫の抑制に関連する, 第 25 回 日本がん免疫学会学術集会, 和歌山市, 2021 年 7 月 1-3 日
6. 沈輝棟, 王向東, 志智俊介, 木村沙織, 杉山昂, 武富紹信, 北村秀光, 担がん生体における IFN-STAT1 信号伝達経路の活性化は抗腫瘍エフェクター細胞の誘導に重要である, 第 25 回 日本がん免疫学会学術集会, 和歌山市, 2021 年 7 月 1-3 日
7. Hidemitsu Kitamura, Weidong Shen, Xiangdong Wang, Shunsuke Shichi, Saori Kimura, Ko Sugiyama, Akinobu Taketomi, Crucial roles of IFN-STAT1 signal pathway in induction of anti-tumor effector cells in tumor-bearing host, 第 80 回 日本癌学会学術総会, 横浜市, 2021 年 9 月 30-10 月 2 日
8. Shunsuke Shichi, Hidemitsu Kitamura, Ko Sugiyama, Saori Kimura, Naoki Okada, Akinobu Taketomi, Enhanced anti-tumor immune response in DGK ζ -deficient mice, 第 80 回 日本癌学会学術総会, 横浜市, 2021 年 9 月 30-10 月 2 日
9. Shunsuke Shichi, Ko Sugiyama, Saori Kimura, Hiroki Nakamoto, Naoki Okada, Hidemitsu Kitamura, Akinobu Taketomi, Mechanism of anti-tumor immune response mediated by DGK ζ in a liver cancer model mouse, 第 32 回 消化器癌発生学会総会/第 10 回国際消化器癌発生会議, オンライン開催, 2021 年 11 月 26-27 日
10. Hidemitsu Kitamura, Junya Ohtake, Yosuke Ohno, Shigenori Homma, Akinobu Taketomi, Regulation of immune status by microRNAs in personalized vaccination and immunotherapy, 第 50 回 日本免疫学会学術集会, 奈良市, 2021 年 12 月 8-10 日
11. Xiangdong Wang, Huihui Xiang, Yujiro Toyoshima, Shunsuke Shichi, Ko Sugiyama, Shen Weidong, Saori Kimura, Shigenori Homma, Akinobu Taketomi, Hidemitsu Kitamura, Arginine metabolism in the tumor-bearing state is related to the metastatic colonization of cancer cells, 第 50 回 日本免疫学会学術集会, 奈良市, 2021 年 12 月 8-10 日
12. Weidong Shen, Xiangdong Wang, Shunsuke Shichi, Saori Kimura, Ko Sugiyama, Akinobu Taketomi, Hidemitsu Kitamura, Activation of STAT1 signaling pathway in the tumor microenvironment is crucial for the induction of anti-tumor effector cells, 第 50 回 日本免疫学会学術集会, 奈良市, 2021

年 12 月 8-10 日

【論文発表】

令和 3 年度

1. Okada N, Sugiyama K, Shichi S, Shirai Y, Goto K, Sakane F, Kitamura H, Taketomi A. Combination therapy for hepatocellular carcinoma with diacylglycerol kinase alpha inhibition and anti-programmed cell death-1 ligand blockade. Cancer Immunol Immunother. 71(4):889-903. 2021 年 7 月, IF=6.968

【新聞報道】

令和 3 年度

1. 肝がん、DGK α 阻害が効果～北大 消化器外科 I 免疫療法併用で相乗も～, 北海道医療新聞, 2021 年 11 月 12 日