

令和4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>本研究において、神経ペプチド、ニューロキニンAの受容体(NK2R)の欠損マウスを使用した肝がんモデルを精査した結果、肝がんの腫瘍形成が増悪するとともに、CD8陽性T細胞の腫瘍組織への浸潤が低下することを見出した。NK2R欠損CD8陽性T細胞はIFN-<math>\gamma</math>や細胞傷害性産生誘導能が低いことから、抗腫瘍免疫の活性化においてNK2Rを介した神経ペプチドシグナルの関与が示唆された。</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。</p> <p>これまで、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た。</p> <p>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>本研究において、神経ペプチド、ニューロキニンAの受容体(NK2R)の欠損マウスを使用した肝がんモデルを精査した結果、肝がんの腫瘍形成が増悪するとともに、CD4陽性T細胞やCD8陽性T細胞の腫瘍組織への浸潤が低下することを見出した。また、CD8陽性T細胞</p>		

	<p>を抗 CD3 抗体および抗 CD28 抗体を使用して刺激を加えたところ、NK-<math>\kappa</math>B および ERK/MAPK シグナルの活性化が減弱することを見出した。活性化する NK2R 欠損 CD8+T 細胞は IFN-<math>\gamma</math> や細胞傷害性産生誘導能が低いことを確認した。さらに肝がんマウスモデルに対する免疫アジュバント polyI:C の投与による抗腫瘍効果が、抗 CD8 抗体の投与による CD8 陽性 T 細胞の除去や NK2R 欠損条件で減弱することを確認した。以上の結果から、肝がん患者など担がん生体内における抗腫瘍エフェクター T 細胞の誘導において NK2R を介した神経ペプチドシグナルの関与が示唆された。</p> <p>本共同研究の研究結果を基盤として、今後、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、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と考えられる。</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) に掲載され、今年度においては(*, #Cancer Immunol Immunother, 71(4), 889-903, 2022, *, #Cancer Sci, 113(8), 2513-2525, 2022, *, #Inflammation Res, 71(9), 1079-1094, 2022, *, #Cancer Metab, 11(1), 1, 2023, *, #Cancer Sci, in press)に掲載された。</p> <p>また、令和4年度において、第122回 日本外科学会定期学術集会(2022年4月14-16日)、第19回 日本免疫治療学会学術集会(2022年5月22日)、第43回 癌免疫外科研究会(2022年5月26-27日)、第26回 日本がん分子標的治療研究会(2022年6月25日)、第26回 日本がん免疫学会学術集会(2022年7月1-3日)、第81回 日本癌学会学術総会(2022年9月29日-10月1日)、第33回 日本消化器癌発生学会総会(2022年11月11-12日)、第51回 日本免疫学会学術集会(2022年12月7-9日)にて発表を行なった。</p> <p>会議の回数：2回</p>
成果	<p>【学会報告】 令和4年度 1. 志智俊介, <u>北村秀光</u>, 杉山昂, 木村沙織, 中本裕紀, 岡田尚</p>

- 樹, 武富紹信, 肝がんモデルマウスの抗腫瘍免疫応答における DGK $\zeta$  のメカニズム, 第 122 回 日本外科学会定期学術集会, 熊本市, 2022 年 4 月 14-16 日
2. 北村秀光, 大竹淳矢, 大野陽介, 本間重紀, 武富紹信, 機能性マイクロ RNA による, 第 19 回 日本免疫治療学会学術集会, 東京, 2022 年 5 月 22 日
  3. 志智俊介, 杉山昂, 木村沙織, 中本裕紀, 岡田尚樹, 北村秀光, 武富紹信, 同所性肝がんモデルを用いたジアシルグリセロールキナーゼ $\zeta$  を介する宿主免疫制御メカニズムの解析, 第 26 回 日本肝がん分子標的治療研究会, 2022 年 6 月 25 日, 軽井沢町
  4. 志智俊介, 杉山昂, 木村沙織, 中本裕紀, 岡田尚樹, 北村秀光, 武富紹信, 肝がんモデルマウスを用いた脂質メディエーター変換酵素 DGK $\zeta$  による免疫応答制御メカニズムの解明, 第 43 回 癌免疫外科研究会, 2022 年 5 月 26-27 日, 京都市
  5. 北村秀光, 王向東, 項慧慧, 豊島雄二郎, 沈輝棟, 志智俊介, 中本裕紀, 木村沙織, 杉山昂, 本間重紀, 宮城洋平, 武富紹信, アルギナーゼ 1 を介したアルギニン代謝の活性化は大腸がんの肝転移巣形成と抗腫瘍免疫を制御する, 第 26 回 日本がん免疫学会総会, 2022 年 7 月 20-22 日, 松江市
  6. 沈輝棟, 王向東, 志智俊介, 中本裕紀, 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 を介した神経ペプチドシグナルの活性化は抗腫瘍エフェクター T 細胞の誘導に関与する, 第 26 回 日本がん免疫学会総会, 2022 年 7 月 20-22 日, 松江市
  7. Hidemitsu Kitamura, Yujiro Toyoshima, Huihui Xiang, Yosuke Ohno, Shigenori Homma, Hideki Kawamura, Norihiko Takahashi, Toshiya Kamiyama, Mishie Tanino, Akinobu Taketomi, A novel strategy for liver metastasis of colon cancer by control of IL-6, 第 81 回 日本癌学会学術総会, 2022 年 9 月 29 日-10 月 1 日, 横浜市
  8. Weidong Shen, Xiangdong Wang, Huihui Xiang, Shunsuke Shichi, Hiroki Nakamoto, Saori Kimura, Ko Sugiyama, Akinobu Taketomi, Hidemitsu Kitamura, STAT1-mediated NK2R expression augments induction of anti-tumor effector T cells, 第 81 回 日本癌学会学術総会, 2022 年 9 月 29 日-10 月 1 日, 横浜市
  9. Shunsuke Shichi, Hidemitsu Kitamura, Chisato Shirakawa, Ko Sugiyama, Naoki Okada, Akinobu Taketomi, Elucidation of anti-tumor mechanism by blockade of diacylglycerol kinase and the application for therapy of liver cancer, 第 81 回 日本癌学会学術総会, 2022 年 9 月 29 日-10 月 1 日, 横浜市
  10. 木村沙織, 本間重紀, 白川智沙斗, 中本裕紀, 志智俊介, 松井博紀, 柴田賢吾, 藤好直, 市川伸樹, 吉田雅, 北村秀光, 武富紹信, 大腸がんの再発転移におけるメトホルミンの免疫学的作用メカニズムの解明, 第 33 回 消化器癌発生学会総会, 2022 年 11 月 11-12 日, 東京
  11. Hidemitsu Kitamura, Huihui Xiang, Yujiro Toyoshima, Naoki Okada, Shuhei Kii, Ko Sugiyama, Toshihiro Nagato, Hiroya Kobayashi, Kazuho Ikeo, Shinichi Hashimoto, Mishie Tanino, Akinobu Taketomi, IFN- $\alpha$  /  $\beta$  -mediated neuropeptide signaling augments malignancy of colon cancer cells, 第 51 回 日本免疫学会学術集会, 2022 年 12 月 7-9 日, 熊本市

**【論文発表】**

令和4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. 2022年4月, IF=6.63
2. Xiang H, Toyoshima Y, Shen W, Wang X, Okada N, Kii S, Sugiyama K, Nagato T, Kobayashi H, Ikeo K, Hashimoto S, Tanino M, Taketomi A, Kitamura H. IFN- $\alpha/\beta$ -mediated NK2R expression is related to the malignancy of colon cancer cells. *Cancer Sci*, 113(8), 2513-2525, 2022年8月, IF=6.518
3. Kii S, Kitamura H, Hashimoto S, Ikeo K, Ichikawa N, Yoshida T, Homma S, Tanino M, Taketomi A. STAT1-mediated induction of Ly6c-expressing macrophages are involved in the pathogenesis of an acute colitis model. *Inflamm Res*, 71(9), 1079-1094, 2022年7月, IF=6.986
4. Wang X, Xiang H, Toyoshima Y, Shen W, Shichi S, Nakamoto H, Kimura S, Sugiyama K, Homma S, Miyagi Y, Taketomi A, Kitamura H. Arginase-1 inhibition reduces migration ability and metastatic colonization of colon cancer cells. *Cancer Metab*, 11(1), 1, 2023年1月, IF=5.146
5. Shen W, Wang X, Xiang H, Shichi S, Nakamoto H, Kimura S, Sugiyama K, Taketomi A, Kitamura H. IFN- $\gamma$ -STAT1-mediated NK2R expression is involved in the induction of antitumor effector CD8+ T cells in vivo. *Cancer Sci*. 2023年, 印刷中, IF=6.518

**【新聞報道】**

令和4年度

1. 大腸がん、神経由来のたんぱく質で悪化 北大仕組み解明, 日本経済新聞, 2022年6月27日
2. 北大研究チーム“大腸がん増殖・転移に関わるたんぱく質特定”, NHK 北海道, 2022年6月27日