

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		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)		本研究で担がん生体の樹状細胞に加え、がん細胞においても、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がんの悪性化メカニズムが明らかとなった。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)		本共同研究において、ヒトがん細胞株を精査した結果、I型インターフェロンおよびJAK1/2-STAT1依存的にNK2R遺伝子とニューロキニンA(NKA)をコードするTAC1遺伝子の発現が誘導されることを見出した。また、I型インターフェロン存在下で、がん細胞をNKAリガンドで刺激することで、ERK/MAPKシグナルカスケードがさらに上乗せして活性化することを確認した。さらにマウス担がんモデルに自然免疫アジュバントpolyI:Cを投与すると、腫瘍微小環境におい		

	てCD11c陽性樹状細胞のTAC1遺伝子の発現増強とがん細胞のNKA発現が増強することを見出すとともに、NK2R阻害剤を併用投与することで、抗腫瘍効果が亢進することを確認した。これまで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ことから、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与える可能性が示唆され、NK2Rを介した神経ペプチドシグナルおよび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。 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; *, #Cancer Sci, 113(8), 2513-2525, 2022) に掲載された。また令和4年度において、第51回 日本免疫学会学術集会(2022年12月7-9日)にて発表した。 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、意見交換やディスカッションを行った。
成果	【学会報告】 令和4年度 1. <u>Hidemitsu Kitamura</u>, Huihui Xiang, Yujiro Toyoshima, Naoki Okada, Shuhei Kii, Ko Sugiyama, <u>Toshihiro Nagato</u>, <u>Hiroya Kobayashi</u>, Kazuho Ikeo, Shinichi Hashimoto, Mishie Tanino, Akinobu Taketomi, IFN-α / β -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. Xiang H, Toyoshima Y, Shen W, Wang X, Okada N, Kii S, Sugiyama K, <u>Nagato T</u>, <u>Kobayashi H</u>, Ikeo K, Hashimoto S, Tanino M, Taketomi A, <u>Kitamura H</u>. IFN-α / β -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 【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