

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		IFN-STAT1 シグナルを介したウイルス・細菌感染の慢性化によるがん発症メカニズムの解明と感染がん治療への応用		
新規・継続の別		新規 ・ <u>継続</u>		
研究代表者	所属	和歌山県立医科大学医学部先端医学研究所	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	職名・氏名	教授・橋本真一		
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	国立遺伝学研究所遺伝情報分析研究室	/	/
	職名・氏名	准教授・池尾一穂		
	所属	和歌山県立医科大学医学部先端医学研究所	/	/
	職名・氏名	助教・岩淵禎弘		
	所属	和歌山県立医科大学医学部先端医学研究所	/	/
	職名・氏名	医師（大学院研究生）・本林秀規		○
受け入れ教員	職名・氏名	准教授・北村 秀光		
概要 (100～150 字程度)		本共同研究で、各種遺伝子改変マウスを使用した大腸炎モデルと担がんモデルについて、次世代シーケンサーの独自技術を駆使して病変組織の単一細胞遺伝子解析を行い、炎症やがんの悪性化の鍵となる細胞および制御分子の探索と同定を行うとともに、炎症の慢性化からがんの悪性化との関連を明らかにした。		
研究目的 (300 字程度)		近年、がん患者の生命予後は著しく向上したが、依然として日本人の死亡原因の第一位であり、既存の標準治療に加えて、新たな視点からのがん治療法の確立は重要な課題である。そこで本共同研究において、ウイルス・細菌の感染および感染がんを対象とし、炎症組織や腫瘍微小環境下で細胞社会を構成する炎症・免疫細胞、がん細胞およびそのほか各種細胞群から単一細胞に焦点をあて、IFN-STAT1 シグナルおよびその下流関連分子を標的とした感染症の慢性化、がん幹細胞の維持、悪性化、転移能獲得および宿主の抗腫瘍免疫状態を規定する責任因子を同定する共同研究を実施する。本共同研究で探索された有望な候補因子について、マウス疾患モデル、担がんモデルを使用して生体内作用メカニズムを解明し、炎症の慢性化の改善や感染がんの発生予防や治療における、より有効な新規ターゲットとなり得ることを証明することを目的とする。		
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、STAT1欠損マウスを使用した大腸炎モデルによる解析・検証を行った結果、I型インターフェロン-STAT1依存的にLy6c陽性マクロファージの誘導がなされるとともに、腸炎の発症と重篤化に関与することを見出した。またIFN-STAT1のシグナル下流・関連因子として神経ペプチド、ニューロキニンAの受容体(NK2R)に着目してトランスクリプトーム解析および単一細胞遺伝		

	子解析を行った結果、病態の悪性化を制御する新規候補標的因子を得た。さらにNK2Rを過剰発現するが大腸がんを作出し、皮内移植モデル、転移巣形成モデルで評価した結果、肺あるいは肝転移巣形成が亢進する結果を得るとともに、NK2Rの阻害剤を皮内移植モデルに投与した結果、大腸がんの腫瘍形成が抑制することを確認した 以上の結果からNK2Rが、大腸がんの発生と悪性化、さらに転移能の獲得に関与することが示唆され、大腸がんの再発や転移を含む悪性化を制御し得る可能性が考えられた。 本共同研究成果の一部については、論文作成、投稿を行い、これまで専門科学雑誌 (*, #Cancer Sci. 108(10), 1959-1966, 2017) に掲載されるとともに、今年度、国際専門科学雑誌(*, #Cancer Sci, 113(8), 2513-2525, 2022, *, # Inflammation Res, 71(9), 1079-1094, 2022)に掲載された。また令和4年度においては、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。 会議の回数：3回
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, Toshihiro Nagato, Hiroya Kobayashi, <u>Kazuho Ikeo</u>, <u>Shinichi Hashimoto</u>, 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, Nagato T, Kobayashi H, <u>Ikeo K</u>, <u>Hashimoto S</u>, 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 2. Kii S, <u>Kitamura H</u>, <u>Hashimoto S</u>, <u>Ikeo K</u>, 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 【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”,

