

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		がんの放射線治療抵抗性におけるサイトカインの解析		
新規・継続の別		新規・継続		
研究代表者	所属	京都大学	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	職名・氏名	南 ジンミン		
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属			
	職名・氏名			
	所属			
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	教授・清野研一郎		
概要 (100～150 字程度)		放射線技術はがん治療に広く用いられているが治療抵抗性を示す例もあり、治療抵抗性機序の解明は急務である。我々は放射線照射されたがん細胞から分泌される様々な因子が腫瘍微小環境のリモデリングを生じ治療後の再発に関与することを報告しており、このことが放射線治療抵抗性に関与している可能性を考え研究を行うこととした。		
研究目的 (300 字程度)		これまでの研究で申請者は、がんの放射線治療後に死なずに生き残るがん細胞から分泌される因子の腫瘍微小環境への働きが、治療後の予後不良に重要な役割を担うことを見出してきた。Baghdadi M, <i>et al.</i> ,では、IL-34 ががん治療抵抗性において重要な役割をすることを報告してきている (<i>Cancer Res.</i> , 2016)。これらの知見に基づいて本研究では、放射線治療後の悪性化の進行を阻止するため、がん細胞から分泌される IL-34 等のサイトカインを介したがんの放射線治療抵抗性に関わる分子メカニズムを解析する。本研究では、放射線治療後のがんの再発・転移を阻止に貢献できる新たな知見を提示し、がん治療抵抗性の克服を目指す。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		がん細胞から分泌される IL-34 に着目し、IL-34 の存在、非存在がん細胞を作製した。IL-34 は CSF-1 レセプターに結合し、マクロファージの分化や増殖、生存に重要な役割を果たすサイトカインである。 マウス乳がんである 4T1 は IL-34 を分泌するがん細胞であるので 4T1 mock、4T1 IL 34 KO を作製した。作製した 4T1 細胞群を接種した BALB/c マウスに放射線治療実験を行い放射線治療抵抗性における IL-34 の役割を検討した。無治療では 4T1 mock、4T1 IL-34 KO の腫瘍は増大した。放射線治療を行っても 4T1 mock は増大を続けたものの、4T1 IL-34 KO は著明に縮小した。このこと		

	から、IL-34 は放射線治療抵抗性に関与していることが示唆された。IL-34 により腫瘍微小環境における各種免疫細胞種の割合に変化が生じている可能性を考え、腫瘍微小環境から免疫細胞を分取し、フローサイトメトリーにて解析した。放射線治療の有無により T 細胞数が増加するなどの変動はみられたが、IL-34 の有無による免疫細胞種の割合に関する変動はみられなかった。 そこで免疫細胞が分泌するサイトカインについて解析したところ、IL-34 KO 腫瘍に浸潤する T 細胞で mock 腫瘍に比べ IFNγ 産生が亢進していることがわかった。 IFNγ は IL-12 などのサイトカインにより発現が亢進することが知られている。IL-12 についてはマクロファージも産生細胞の一つである。そのため、4T1 mock 腫瘍と 4T1 IL-34 KO 腫瘍の腫瘍内マクロファージの IL-12 発現を解析したところ、4T1 mock 腫瘍において IL-12 発現はほとんどみられなかったものの、4T1 IL-34 KO 腫瘍では IL-12 の顕著な発現がみられた。 詳細な機序は不明であるが、IL-34 はマクロファージにおいて IL-12 発現を減弱させている可能性がある。即ち（少なくとも腫瘍内で）IL-34 を枯渇させることで、腫瘍内マクロファージの IL-12 産生を促し、腫瘍内 T 細胞の IFNγ 産生を誘導することで生体における抗腫瘍効果を誘導できる可能性が考えられる。 このように、腫瘍環境における IL-34 の存在は放射線治療抵抗性の一因と考えられ、放射線療法に加え IL-34 枯渇療法を行うことでがんの放射線治療抵抗性を克服できる可能性が考えられた。 Web 会議の回数は 1 回であった。
成果	【学会報告】 参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと
	【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと
	【新聞報道】