

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		婦人科がんにおける IL-34 の役割の解明		
新規・継続の別		新規 ・ 継続		
研究代表者	所属	聖マリアンナ医科大学	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	職名・氏名	教授・鈴木 直		
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属	聖マリアンナ医科大学		
	職名・氏名	助教・細沼 信示		
	所属	聖マリアンナ医科大学		
	職名・氏名	助教・遠藤 拓	○	
受け入れ教員	職名・氏名	教授・清野 研一郎		
概要 (100～150 字程度)		清野らは、卵巣がん患者の進行ステージと病巣における IL-34 の発現は正の相関関係にあり、予後不良の一因となり、再発患者の病巣において、IL-34 の発現が初発病巣に比べ高いレベルで検出されることを発見している。本研究ではがんの分子標的薬である PARP 阻害剤の効果に対する IL-34 の役割に着目した。マウスモデルを用いた解析により、IL-34 を高発現するがんでは PARP 阻害剤の効果が著明に低下することが明らかとなった。		
研究目的 (300 字程度)		清野らは薬剤抵抗性を示すがん細胞から IL-34 が産生され、腫瘍微小環境を免疫抑制的環境へと誘導し、がんの進展に大きく寄与していることを明らかにしてきた (Baghdadi M, et al., Cancer res. 2016 等)。近年、がんに対する分子標的薬が数多く開発され臨床応用されている。一方で、薬剤耐性の出現が問題となっている。IL-34 の発現は、免疫治療や放射線治療の治療抵抗性と大いに関係することが判明しているが、分子標的薬との関連は不明である。本研究では、婦人科がん（卵巣が）を対象とし、PARP 阻害剤の効果における IL-34 の役割、意義について解析を行うことを目的とした。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		一般的に細胞の DNA が損傷されると、PARP や BRCA1/2 という分子の働きにより修復されることが知られている。一方、BRCA1/2 が機能しない細胞に PARP 阻害薬を投与すると、DNA 修復機能が 2 種類とも働かなくなり、その結果「合成致死」と呼ばれる細胞死が誘導される。この原理をがん細胞へ応用したものが PARP 阻害剤であり、分子標的薬と呼ばれる比較的新しい薬剤の一つとなる。研究グループは以前より、がん細胞が産生するサイトカイン IL-34 が各種治療法にどのような影響を及ぼすか注目してきた。今回、マウスがん細胞を用いた実験で、IL-34 を発現する腫瘍では BRCA1/2 が機能しない場合でも PARP 阻害剤の効果が見られないことを初め		

	で発見した。その際の腫瘍内の状態を詳しく調べると、Xcr1 というマーカー分子を発現している樹状細胞の数が抑えられ、その結果 CD8 キラーT 細胞が十分に働いていないことが判明した。この現象は、がん細胞から IL-34 を産生しないようにすると解消し、PARP 阻害剤の効果も復活することが分かった。また、臨床の漿液性卵巣がん患者について調べると、IL-34 の発現が高い患者群で予後が悪いことも分かった。以上から、PARP 阻害剤の治療効果を高めるには、IL-34 あるいは関連分子を標的にした新たな補助療法を加えることが有効であるという新規治療コンセプトが提示された。 Web 会議は 2 ヶ月に 1 度以上開催した。また、鈴木が 1 度札幌を訪問し研究打ち合わせを行った。
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 Nabeel Kaihara, Ken-ichiro Seino. Tumor Microenvironment, Metabolism. 第 51 回日本免疫学会学術集会. 熊本、12 月 7 日-12 月 9 日
	【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 Nakamura T, Kajihara N, Hama N, Kobayashi T, Otsuka R, Han N, Wada H, Hasegawa Y, Suzuki N, Seino K. Interleukin-34 cancels anti-tumor immunity by PARP inhibitor. <i>J Gynecol Oncol</i> 2022 Dec 21. doi: 10.3802/jgo.2023.34.e25.
	【新聞報道】