

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		腫瘍免疫に関する研究		
新規・継続の別		新規 ・ 継続		
研究代表者	所属	Division of Hematology, Maastricht University Medical Center+	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	職名・氏名	Associate Professor Immunology・Wilfred T.V. Germeraad		
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)		造腫瘍細胞を規定する因子については免疫不全動物を用いた解析が多く行われてきた。一方で多くのヒトは健全な免疫系を有し、新生腫瘍細胞が腫瘍塊を形成するに至るまでには腫瘍細胞が免疫監視をかいぐる必要がある。しかし、そのメカニズムはあまり明らかではない。一方でこのメカニズムは創薬ターゲットとなり得るため、研究の推進は急務である。		
研究目的 (300 字程度)		清野らは、限界希釈により取得した 2 つのがん細胞について興味をもち、精査している。2 つのがん細胞は <i>in vitro</i> で同様の腫瘍増殖を示し、また免疫不全動物に接種した際にも同様の腫瘍増殖を示す。つまりこの 2 つの細胞はいわゆる「がん細胞」としての形質を有していると考えられる。しかし、同種同系の野生型マウスに接種した際に、一方のがん細胞 A は腫瘍形成するものの、もう一方 (B) は腫瘍形成を示さない。この現象は、腫瘍細胞と宿主免疫細胞との相互作用性に相違があるため生じると考えた。しかし、どのような相互作用においてこの相違が導かれているのかは不明である。本研究は野生型マウス、つまり健全な免疫系を有するマウスにて造腫瘍能を発揮する造腫瘍細胞の同定を目指す。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		腫瘍組織中に存在するがん細胞は均一な細胞集団であると長らく考えられていた。しかし近年、腫瘍組織中のがん細胞は多様性に富んでおり、生体に移植した際に腫瘍組織を形成するいわゆる「がん幹細胞」と、腫瘍組織形成能をもたない細胞の両者が存在することが示されてきた (本稿では、生体内で腫瘍形成能を有するがん細胞を便宜的に「がん幹細胞」と呼ぶ)。このがん幹細胞セオリーに基づけば、がん幹細胞を根絶させることでがんの治癒を期待できることになる。そのため、がん幹細胞の同定研究が盛んに行われ、実際		

	に Stat3 をはじめとする様々な分子ががん幹細胞関連分子として同定されてきた。Stat3 の阻害剤はがん幹細胞を標的とすることのできる画期的ながんの治療新薬として期待され胃癌での治験に進んだが、有効性は示されなかった（現在は他のがん種で治験進行中）。 「がん幹細胞性」の解析は多くの場合、in virto 実験系（足場非依存的コロニー形成実験等）や免疫不全マウスを用いて行われてきたという歴史がある。しかし、実際に問題となるヒトのがんの殆どは、正常な免疫系を有する個体から発生する。従って、個体を死に至らしめる「がん」という事象の発生過程において、がん細胞と免疫系との相互作用は決して無視できない。 私は清野教授、和田准教授とともに“免疫学的に正常な”個体内で造腫瘍能を発揮する真のがん幹細胞とは何か”を明らかにすべく、研究に取り組んできた。この研究の中で、真のがん幹細胞は（それ自身が）IL-6 をはじめとする炎症性サイトカインを産生する炎症細胞であること、炎症性細胞であるがん幹細胞が形成する炎症環境において免疫細胞（特にマクロファージ）に細胞老化様表現型が誘導されること、そのような老化マクロファージは免疫抑制的表現型を呈するという実験データを得ることができた。従って、免疫細胞老化の解消により免疫抑制を解除することでがんの治癒を目指すという新しいがんの治療法を実践できる可能性がある。 Web 会議は3回行った。
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
	【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】