

令和6年度 共同研究報告書

|                                  |       |  |            |            |
|----------------------------------|-------|--|------------|------------|
| 研究区分                             |       | 一般共同研究   |            |            |
| 研究課題名                            |       | 感染および腫瘍微小環境に起因する IL-6 を基軸としたサイトカインストームの制御と癌治療への応用  |            |            |
| 新規・継続の別                          |       | 新規・継続  |            |            |
| 研究代表者                            | 所属    | 東洋大学生命科学部・生体医工学科   | 40歳<br>以下○ | 35歳<br>以下○ |
|                                  | 職名・氏名 | 教授・北村秀光  |            |            |
| 研究分担者<br>(適宜行を追加して下さい)           | 所属    | 東洋大学大学院生命科学研究科・生体医工専攻  | /          | /          |
|                                  | 職名・氏名 | 大学院生（修士課程1年）・湯之上大雅   |            | ○          |
|                                  | 所属    |  | /          | /          |
|                                  | 職名・氏名 |  |            |            |
| 受け入れ教員                           | 職名・氏名 | 教授・村上正晃  |            |            |
| 概要<br>(100～150字程度)               |       | <p>本研究で、再発・転移を伴う進行大腸がんに対する新たな治療標的として、IL-6 関連マイクロ RNA、miR-4708 に着目した。ヒト大腸がん細胞に miR-4708 を導入した結果、EMT 関連遺伝子群の有意な上昇を確認し、大腸がんの転移促進に関与する可能性が示唆された。従って、IL-6 関連 miR-4708 とその下流関連分子は、新たな分子標的薬や診断マーカーとして有望と考えられる。</p>  |            |            |
| 研究目的<br>(300字程度)                 |       | <p>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、新たな視点から癌の発生防止、より効果的な癌治療法の確立は重要である。そこで本共同研究において、ウイルス・細菌の感染、癌性炎症や腫瘍微小環境下で産生誘導される IL-6 を基軸としたサイトカインストームに焦点を当て、炎症・免疫細胞、がん細胞およびそのほか各種細胞群における、IL-6-STAT3 シグナルの活性化を介した感染症の劇症化や慢性化、また癌細胞の転移能獲得などの悪性化、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ことで、発癌の予防や効果的な癌治療法の確立に資する情報、知見を蓄積する。</p> |            |            |
| 研究内容・成果<br>(1000字程度・Web会議の回数も記載) |       | <p>本邦において、大腸がん患者の生命予後は著しく向上したが、再発・転移を有する進行大腸がん患者については、依然として予後不良であるため、既存の標準治療に加えて、新たな視点から癌の発生防止、より効果的ながん治療法の確立は重要である。そこで、本共同研究で、担がん生体内で産生誘導される多機能性サイトカイン IL-6 に関連するマイクロ RNA として miR-4708 に着目</p>  |            |            |

|           |   |
|-----------|---|
|           | <p>し、がん細胞に及ぼす作用効果メカニズムについて検討した。</p> <p>はじめに、ヒト大腸がん細胞 HCT116 細胞株に miR-4708 を導入し、試験管内培養評価系にて細胞増殖に及ぼす効果を検証した。その結果、miR-4708 導入細胞は、Mock コントロール細胞と細胞増殖能に顕著な差は認められなかった。次に、GSEA による解析の結果、miR-4708 導入細胞において上皮間葉転換 (EMT) に関わる遺伝子群がエンリッチされていることが確認された。そこで定量 PCR 法にて、実際に miR-4708 導入細胞では、EMT に関わる遺伝子の発現レベルが有意に増加していることが確認された。本研究結果より、miR-4708 は、大腸がん細胞の転移を促進することで、悪性化と関連する可能性が示唆された。</p> <p>本研究結果から、miR-4708 およびその下流関連分子は、大腸がん患者の治療に対する分子標的薬として期待されるとともに、腫瘍微小環境下で IL-6 の産生誘導を伴うサイトカインストームの発生など副反応のリスクを予見する新たなバイオマーカーとして、今後の癌治療の選択基準、選択除外基準の判断の際に有用となる可能性が高いと考えられる。</p> <p>本共同研究で、IL-6 の産生誘導に伴う、がん性炎症の激症化や慢性化のメカニズム、抗腫瘍エフェクター細胞の機能不全による免疫逃避機構の一端が明らかとなり、大腸がんのみならず、感染が起因となって発生する感染癌の防止にも資する新たな科学的エビデンスの蓄積がなされたと考える。</p> <p>引き続き、本研究を推進することで、担癌生体における抗腫瘍エフェクター細胞の積極的な誘導と腫瘍微小環境への効率的な導入を可能とする新規制御因子が同定され、これを分子標的薬やバイオマーカーとして活用する新たな癌治療法の創出が期待される。</p> <p>本共同研究の推進のため、2024 年 10 月 11-13 日、研究分担者の湯之上とともに、本研究所および共同研究施設を訪問し、村上正晃教授と意見交換を行った。</p> |
| <p>成果</p> | <p>【学会発表】</p> <p>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</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>坂本光, 鈴木瞭太郎, 等々力颯馬, 大竹淳矢, 北村秀光, IL-6 関連マイクロ RNA によるがんの悪性化メカニズムの解明, 日本農芸化学会 2025 年度大会, 札幌, 2025 年 3 月 6 日</li> <li>鈴木瞭太郎, 等々力颯馬, 坂本光, 大竹淳矢, 北村秀光, がんの悪性化に関連する新規 miR-4708 の制御メカニズム, 日本</li> </ol>   |

|  |  |
|--|--|
|  | 農芸化学会 2025 年度大会, 札幌, 2025 年 3 月 6 日            |
|  | 【論文発表】<br>著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ、IF 入力のこと<br>該当なし |
|  | 【新聞報道】<br>該当なし                                 |
|  | 【学位取得者】<br>学部名・学年または職名・氏名入力のこと<br>該当なし         |