

平成 30 年 5 月 28 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K21022

研究課題名(和文) 易発癌性を引き起こす糖尿病患者免疫状態の解明

研究課題名(英文) Elucidation of immune condition in diabetic patients induced carcinogenic susceptibility

研究代表者

小村 卓也 (Takuya, Komura)

金沢大学・医学系・協力研究員

研究者番号：90623322

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：C57BL/6Jマウスに高脂肪食を摂取させることで耐糖能異常を有するマウスモデルを作製した。次に、C57 BL/6Jマウスの皮下に、マウス膵臓癌細胞株PAN02を接種することで担癌状態マウスモデルの作製に成功した。この担癌状態マウスモデルの宿主免疫状態の特徴につき、マウス膵臓癌細胞株皮下接種後、4週間後および8週間後と経時的に末梢血液および脾細胞の炎症細胞の特徴および経時的な変化をFlow cytometryにて検討した。末梢血液および脾細胞にて抑制系の単球/マクロファージ系細胞であるMDSCsと言われる細胞集団の著明な増加を認め、腫瘍系の増大に一致して経時的に増加していた。

研究成果の概要(英文)：We could establish a murine model of impaired glucose tolerance. Next, We also could establish a murine model of pancreatic ductal adenocarcinoma model. We disclosed that frequency of myeloid derived suppressor cells was increased along increment of tumor size in this tumor bearing mice.

研究分野：腫瘍学

キーワード：糖尿病 易発がん 免疫状態

1. 研究開始当初の背景

消化器癌は、我が国で罹患率および死亡率とも第1位の悪性疾患である。疫学研究にて肝細胞癌、胆道癌、膵癌、大腸直腸癌など消化器癌の有意な危険因子の一つとして糖尿病の存在が明らかになってきた。我が国においては、現在720万人の糖尿病患者および1500万人の耐糖能異常者が存在する。糖尿病は心筋梗塞や脳血管障害などの動脈硬化性疾患の危険因子であるだけでなく、様々な悪性疾患の危険因子であり、临床上最も重要な生活習慣病である。糖尿病は、全身の慢性炎症を病態として認め、宿主免疫状態に変化をきたすことが知られている。これらの変化が、動脈硬化性疾患のみならず発癌率の高さや易感染性を引き起こしている。個体における癌発生と生命予後には、宿主免疫状態が深く関連していることが明らかになっており (Nature rev cancer 2012; 12:298-306)、糖尿病患者における宿主免疫状態の変化を解明することは、癌による死亡率低下に向けた非常に重要な課題である。

2. 研究の目的

糖尿病マウスモデルにおける宿主免疫状態を遺伝子発現解析、免疫学的機能解析にて明らかにし、糖尿病患者における癌発生および進展への機序を解明することで、癌一次予防対策を進展させることを目的とする。

3. 研究の方法

耐糖能異常を有する糖尿病マウスモデルを作製する。また担癌状態であるマウスも作製し、コントロール群と耐糖能異常を有するマウス群において、担癌状態での宿主免疫状態の違いや、担癌状態になるまでの腫瘍の生着に差があるのかに関して検討する。それぞれのマウスモデルにおいて、宿主全身の免疫状態を反映すると考えられる末梢血液単球において、FCMを用いて炎症性タ

イプ(M1)か抗炎症性タイプ(M2)かといった単球のサブタイプごとの細胞集団数を定量化する。また、RNAを抽出しcDNAマイクロアレイ法を用いた包括的な遺伝子発現解析を行うことで、これらのマウス単球における分子機構の特徴的な変化を解明する。さらに単球の免疫学的機能として()マクロファージや樹状細胞への分化能の変化()パターン認識分子に対する反応()単球と相互作用を有するT細胞への反応性に関し特徴を解明する。

4. 研究成果

C57BL6マウスに高脂肪食を摂取させ、経時的な耐糖能異常を計測し、このマウスが耐糖能異常を有することを確認した。

次に、C57BL6マウスの皮下に、マウス膵臓癌細胞株PAN02(NCI)を接種することで担癌状態マウスモデルの作製に成功した。この担癌状態マウスモデルの宿主免疫状態の特徴につき、マウス膵臓癌細胞株皮下接種後、4週間後および8週間後と経時的に末梢血液および脾細胞の炎症細胞の特徴および経時的な変化をFCMにて検討した。末梢血液および脾細胞にて抑制系の単球/マクロファージ系細胞である骨髄由来抑制系細胞(MDSCs)と言われる細胞集団の著明な増加を認め、腫瘍系の増大に一致して経時的に増加していた。今後は、Wild typeと耐糖能異常モデルマウスにおける担癌状態の宿主免疫状態や腫瘍生着の差を検討していく予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

(1)Clinical features of cystatin A expression in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. Komura T, Takabatake H, Harada K, Yamato M, Miyazawa M, Yoshida K, Honda M, Wada T, Kitagawa H, Ohta T, Kaneko S, Sakai Y

Cancer Sci. 2017 Nov;108(11):2122-2129.
査読有

(2) Inflammatory Features of Pancreatic Cancer was Highlighted by Monocyte/Macrophage and CD4+ T cells with Clinical Impact.

Komura T, Yoshio Saka, Kenichi Harada, Kazunori Kawaguchi, Hisashi Takabatake, Hirohisa Kitagawa, Takashi Wada, Masao Honda, Tetsuo Ohta, Yasuni Nakanuma, Shuichi Kaneko. *Cancer Sci.* 2015 vol 29:782-6. 査読有

〔学会発表〕(計5件)

(1) 膵臓癌マウスモデルにおける宿主免疫応答状態の解明

小村卓也、酒井佳夫、高畠央、金子周一
第48回日本膵臓学会 京都 2017年7月14日 一般口演

(2) Immune-mediated cystatin A expression in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. Takuya Komura, Yoshio Sakai, Hisashi Takabatake, Kenichi Harada, Tetsuo Ohta, Hirohisa Kitagawa, Shuichi Kaneko
2017 ESMO cancer immunology congress in Geneva 8-9th December 2017

(3) The features of host immune response in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma

Takuya Komura, Yoshio Sakai, Kenichi Harada, Shuichi Kaneko. 2016 UEGW in Vienna 19th October 2016

(4) Inflammatory conditions of colorectal cancer are featured by monocytes/macrophages lineage and CD4+ T cells associated with their humoral mediators in blood. Takuya Komura, Yoshio Sakai, Hisashi Takabatake, Masaki Miyazawa Akihiro Seki, Hatsune

Mochida, Masao Honda, Takashi Wada, Shuichi Kaneko.

第10回日米癌学会合同会議 マウイ島
一般演題 ポスター

(5) Analysis of immunological features in blood of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma

Takuya Komura, Yoshio Sakai, Hisashi Takabatake, Norihiko Ogawa, Masaki Miyazawa, Shuichi Kaneko

2016年 日本膵臓学会 8月4日 仙台
一般演題 ポスター

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
なし

6. 研究組織
(1) 研究代表者
小村 卓也 (Takuya, Komura)
金沢大学・医学系・協力研究員
研究者番号：90623322

(2) 研究分担者
研究者番号：
なし

(3) 連携研究者
研究者番号：
なし

(4)研究協力者

酒井 佳夫 (Yoshio, Sakai)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：80401925