

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：13201

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17978

研究課題名（和文）マクロファージによる癌幹細胞数制御に着目した肥満誘発性発癌機構の解析

研究課題名（英文）Analysis of obesity-induced carcinogenesis mechanism

研究代表者

角 朝信（Kado, Tomonobu）

富山大学・学術研究部医学系・病院特別助教

研究者番号：40779021

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：肥満で癌発症リスクが増加する。肥満者が世界的に増加し、肥満関連癌も増加傾向である。しかしながら、肥満がどのように癌発症・進展に関与するのか機序は未だ十分に解明されていない。研究により、高脂肪食による肥満で細胞障害性が低く、癌細胞増殖促進作用をもつPD-1+ CD8+ T細胞が腫瘍内で増加することを見出した。肥満によるCD8+ T細胞の疲弊の加速が癌発症・進展促進に関連していると考えられる。上記の結果はScientific Reports誌に論文報告した。本成果は肥満関連癌の予防や治療法開発につながることを期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満関連癌の予防や治療法開発につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：Obesity increases the risk of developing cancer. The number of obese people is increasing worldwide, and obesity-related cancers are also on increase. However, the mechanisms by which obesity is involved in cancer development and progression remain poorly understood. We show that a high-fat diet promotes tumour initiation and progression and induces a phenotypic switch from PD-1- CD8+ non-exhausted T cells to PD-1+ CD8+ exhausted T cells in a murine breast cancer model. Our results are expected to lead to the prevention of obesity-related cancers and the development of treatments.

研究分野：内分泌代謝

キーワード：マクロファージ 癌 肥満

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肥満は乳癌、大腸癌、子宮体癌など数種の癌リスクを増加させる。これまでの研究で 1) インスリン、インスリン様成長因子、エストロゲン、レプチンなどのホルモン高値、2) 遊離脂肪酸による活性酸素種の増加、3) 腸内細菌叢の変化、4) 慢性炎症が肥満関連癌の原因となることが報告されている。しかしながら、肥満で癌発症・進展が促進される根本的な機序については十分に解明されていなかった。

肥満者は世界的に増加傾向であり、肥満がどのように癌発症・進展に関与するか根本的な機序が解明できれば社会的な貢献は大きいものと考えられる。

血管新生や免疫抑制を介して癌細胞の増殖や転移に寄与するマクロファージが存在する。乳癌、肺癌、メラノーマ等の数種類の癌においてマクロファージの浸潤が高度であるほど予後が悪いことが知られ、マクロファージを標的とした癌治療が有望である可能性が指摘されている。マクロファージは細胞表面マーカーを用いて M1 マクロファージ、M2 マクロファージに大別して解析されてきた。しかしながら、それぞれのマクロファージが癌の発症・進展にどのような役割を果たしているか、in vivo モデルでの検討は充分に行われておらず分子機構についても未だ明確ではない。

2. 研究の目的

本研究の目的は 1) CD206+ M2 マクロファージが癌幹細胞数の制御を介して癌発症・進展を促進していないか。2) 肥満による CD206+M2 マクロファージの表現型や細胞数の変化が癌幹細胞に影響を与え、癌の発症・進展を促進していないかを解明することである。

3. 研究の方法

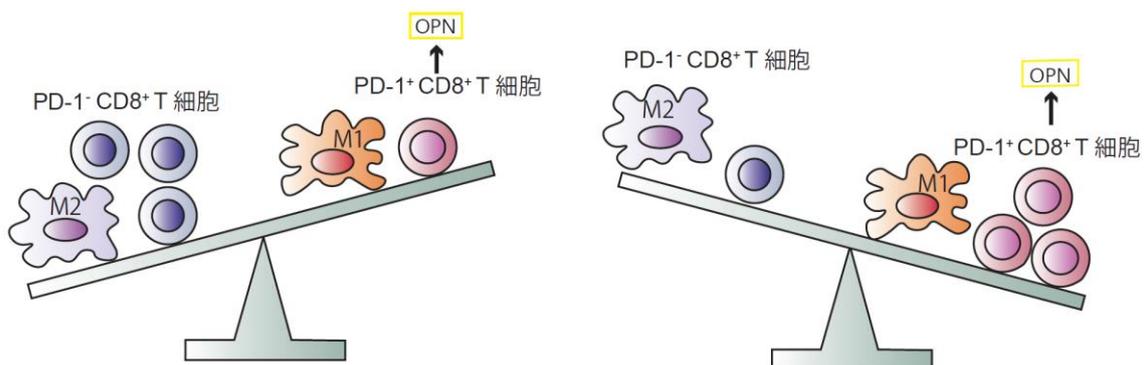
我々の研究室では様々な組織における M2 マクロファージの役割を解析するため、人為的に M2 マクロファージ表面マーカーである CD206 を発現した細胞を減少できるトランスジェニックマウス (CD206-DTR マウス) を作製した (Am J Pathol. 185(1):162-171, 2015.)。このマウスと担癌マウスを交配させ、CD206+ M2 マクロファージを減少させた場合に癌発症・進展に及ぼす影響を観察する。また、摘出した癌について免疫組織学的解析、FACS、RNA-seq、RT-PCR を行う。さらには、上記担癌マウスに高脂肪食を負荷し、肥満になった担癌マウスで CD206+ M2 マクロファージを減少させた場合に癌発症・進展に及ぼす影響を観察し、摘出した癌について免疫組織学的解析、FACS、RNA-seq、RT-PCR を行う。

4. 研究成果

独自に作製した担癌マウスモデルで CD206+M2 マクロファージの数を減らすと癌の発症、進展は抑制された。CD206+M2 マクロファージは癌細胞増殖に対して促進的に働くことが明確となった。癌幹細胞数や癌幹細胞を介した表現型か否かは結論に至っていない。引き続き、検討を行っている状況である。研究により、高脂肪食による肥満で細胞障害性が低く、癌細胞増殖促進作用をもつ PD-1⁺ CD8⁺ T 細胞が腫瘍内で増加することを見出した。肥満による CD8⁺ T 細胞の疲弊の加速が癌発症・進展促進に関連していると考えられる。上記の結果は Scientific Reports 誌に論文報告した。本成果は肥満関連癌の予防や治療法開発につながることを期待される。

Kado T, Nawaz A, Takikawa A, Usui I, Tobe K. Linkage of CD8(+) T cell exhaustion with high-fat diet induced tumourigenesis. Sci Rep. 9(1):12284, 2019.

【研究成果：肥満による CD8⁺ T 細胞の疲弊の加速】



癌を攻撃する能力が低く、癌増殖を促進する
PD-1⁺ CD8⁺ T 細胞が増える。



高脂肪食



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nishida Y, Nawaz A, Kado T, Takikawa A, Igarashi Y, Onogi Y, Wada T, Sasaoka T, Yamamoto S, Sasahara M, Imura J, Tokuyama K, Usui I, Nakagawa T, Fujisaka S, Kunimasa Y, Tobe K.	4. 巻 11(1)
2. 論文標題 Astaxanthin stimulates mitochondrial biogenesis in insulin resistant muscle via activation of AMPK pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cachexia Sarcopenia Muscle	6. 最初と最後の頁 241-258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcsm.12530. Epub 2020 Jan 31.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kado Tomonobu, Nawaz Allah, Takikawa Akiko, Usui Isao, Tobe Kazuyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Linkage of CD8+ T cell exhaustion with high-fat diet-induced tumourigenesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-48678-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 角朝信, 西村歩, Allah Nawaz, Bilal Muhammad, 桑野剛英, 渡辺善之, Rahil Aslam, 五十嵐喜子, 藤坂志帆, 八木邦公, 戸邊一之
2. 発表標題 CD206+マクロファージの癌微小環境における役割
3. 学会等名 第96回日本糖尿病学会中部地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 角朝信, 西村歩, Allah Nawaz, Bilal Muhammad, 桑野剛英, 渡辺善之, Rahil Aslam, 五十嵐喜子, 藤坂志帆, 八木邦公, 戸邊一之
2. 発表標題 CD206+マクロファージの癌微小環境における役割
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 角朝信
2. 発表標題 肥満による発癌促進と免疫細胞の関連
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 角朝信
2. 発表標題 肥満による発癌促進と免疫細胞の関連
3. 学会等名 第41回日本肥満学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 角 朝信、西村歩、Allah Nawaz、Muhammad Bilal、桑野剛英、渡辺善之、劉 建輝、石本 喜子、岡部 圭介、藤坂 志帆、八木 邦公、薄井 勲、戸邊 一之
2. 発表標題 肥満による発癌促進と免疫細胞の関連
3. 学会等名 第41回日本肥満学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 角 朝信、西村歩、Allah Nawaz、Muhammad Bilal、桑野剛英、渡辺善之、劉 建輝、石本 喜子、岡部 圭介、藤坂 志帆、八木 邦公、薄井 勲、戸邊 一之
2. 発表標題 高脂肪食による発癌促進とT細胞疲弊の関連
3. 学会等名 第41回日本肥満学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 角 朝信、西村歩、Allah Nawaz、Muhammad Bilal、桑野剛英、渡辺善之、劉 建輝、石本 喜子、岡部 圭介、藤坂 志帆、八木 邦公、薄井 勲、戸邊 一之
2. 発表標題 高脂肪食による発癌促進とT細胞疲弊の関連
3. 学会等名 第40回日本肥満学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 角 朝信、西村歩、Allah Nawaz、Muhammad Bilal、桑野剛英、渡辺善之、劉 建輝、石本 喜子、岡部 圭介、藤坂 志帆、八木 邦公、薄井 勲、戸邊 一之
2. 発表標題 高脂肪食による発癌促進とT細胞疲弊の関連
3. 学会等名 第31回分子糖尿病学シンポジウム
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------