

令和 5 年 4 月 25 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16872

研究課題名（和文）C/EBP 依存的非古典的単球の小児がん進行への関与メカニズムの解明

研究課題名（英文）Non-classical monocyte in childhood cancer progression

研究代表者

田村 彰広（Akihiro, Tamura）

神戸大学・医学研究科・特命講師

研究者番号：90841180

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：これまでの私たちの検討から、小児がんの主要な死因である神経芽腫において高リスク群で単球・マクロファージの浸潤密度が高いことを明らかにしてきた。さらに、これまでにCD47-SIRP シグナル系が、単球・マクロファージによるがん細胞の貪食を抑制することが明らかになっている。そこで、神経芽腫の悪性度に関与するマクロファージの特徴を明らかにすることを目的とした。免疫組織化学染色を用いて、神経芽腫に浸潤する単球・マクロファージにはSIRPを高発現していること、神経芽腫細胞にはCD47を発現していることが明らかとなった。そこで、SIRPを標的とすることが神経芽腫の治療となり得ることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、SIRPを標的とすることで小児の難治性疾患である神経芽腫の治療となり得ることを見出し、新規治療開発から患者予後改善につながる可能性があり、社会的意義が大きい。

研究成果の概要（英文）：We found that peripheral blood monocyte counts at diagnosis strongly correlated with the long-term prognosis of neuroblastoma. Therefore, subsequent studies have focused on neuroblastoma. Our previous studies have shown that monocyte/macrophage infiltration density is higher in high-risk groups in neuroblastoma, a major cause of death in childhood cancer. Further, it has been shown that the CD47-SIRP signaling system inhibits phagocytosis of cancer cells by monocytes/macrophages. Therefore, we aimed to characterize monocytes/macrophages involved in the malignant potential of neuroblastoma. Using immunohistochemical staining, we found that monocytes/macrophages infiltrating neuroblastoma express high levels of SIRP and that neuroblastoma cells express CD47. Therefore, we found that targeting SIRP could be a treatment for neuroblastoma.

研究分野：小児血液腫瘍

キーワード：マクロファージ C/EBP SIRP 小児がん 神経芽腫

### 1. 研究開始当初の背景

小児がんは子供の死因の第一位を占めており、新たな視点に基いた治療法開発が望まれている。近年、がんの進行に単球が関与していることが示唆されている。また、単球の中には複数のサブセットが存在し、サブセット毎に生体内での機能が異なる。一方、小児がん病型での単球サブセット特異的な関与メカニズムは明らかになっていない。

### 2. 研究の目的

単球の小児がん病態への関与メカニズムを解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

末梢血単球のフローサイトメトリーによるサブセット解析

神経芽腫病理組織検体を用いた免疫組織化学染色

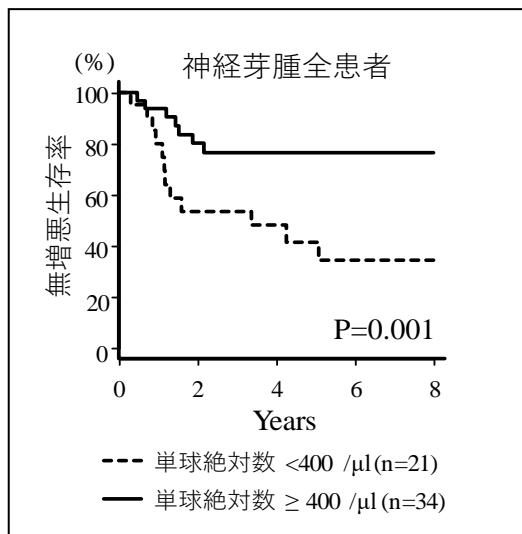
診療録を用いた臨床情報との相関解析

1 細胞 RNA-seq 解析

### 4. 研究成果

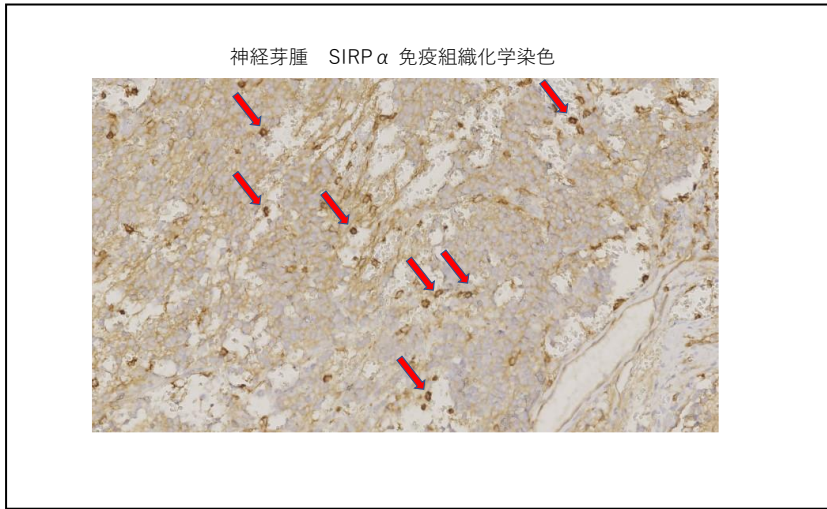
まずは、単球・マクロファージが強く関与する小児がん病型の絞り込みを行う目的で、様々な小児がん病型において、診断時の末梢血中の単球数と予後の相関を解析した。

その結果、特に神経芽腫において、診断時の末梢血単球数と長期予後に強い相関があることが明らかとなった。

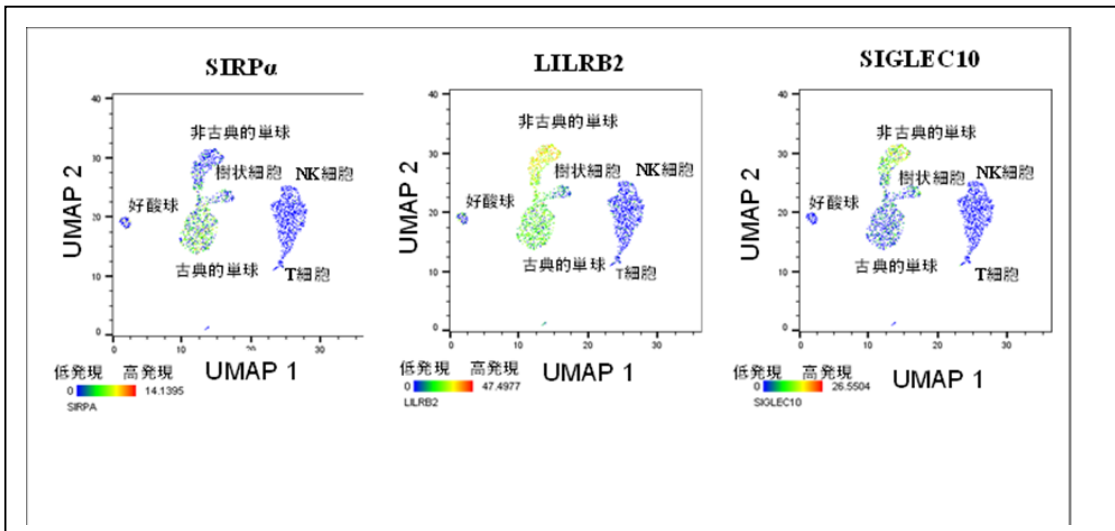


この結果より、以降は神経芽腫に焦点を置いて解析を行った。これまでに、神経芽腫病理組織検体を用いて、神経芽腫の高リスク群で単球・マクロファージの浸潤密度が高いことを明らかにしてきた。また、腫瘍細胞の発現する CD47 と、単球・マクロファージの発現する SIRP  $\alpha$  が結合して形成される CD47-SIRP  $\alpha$  シグナル系が単球・マクロファージによるがん細胞の食食を抑制することが明らかになっている。

そこで、免疫組織化学染色を用いて、神経芽腫に浸潤する単球・マクロファージの SIRP  $\alpha$  発現を解析することとした。その結果、神経芽腫に浸潤する単球・マクロファージには SIRP  $\alpha$  を高発現していること、神経芽腫には CD47 を発現していることが明らかとなった。そこで、SIRP  $\alpha$  を標的とすることで、神経芽腫の新規治療となり得ることを見出した。



また、1細胞解析 RNA-seq を用いて、単球はこれまでの想定以上に不均一であること、従来の CD14・CD16 を用いた解析では抽出できる情報が不十分であることが明らかとなり、新たな単球分類マーカーの候補を抽出した。現在、新たな単球解析パネルの開発を進めており、完成すれば神経芽腫患者の末梢血を用いで解析を予定している。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(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 |
|---------|---------|
|---------|---------|