

## 医学系研究に関する情報公開

福島県立医科大学消化管外科学講座では、本学倫理委員会の承認を得て、下記の医学系研究を実施します。関係各位のご理解とご協力をお願い申し上げます。

2020年12月 福島県立医科大学医学部消化管外科学講座 講座主任  
河野 浩二

### 【研究課題名】

酸化ストレスが消化管がん腫瘍微小環境における免疫担当細胞に及ぼす影響について

### 【研究期間】

2021年1月～2023年12月

### 【研究の意義・目的】

免疫は、ヒトが疫病から免れることで、体内には免疫に関わる組織、細胞、分子が存在します。そして、免疫は常に作動し、生体の秩序と恒常性を維持しています。体内でがん細胞が発生すると、細胞傷害性T細胞（CTL）やナチュラルキラー細胞（NK細胞）ががん細胞を認識し、攻撃して排除しようとしています。一方で、生体には自己に対する過剰な反応を抑制する自己寛容機能が備わっており、制御性T（Treg）細胞が主にこの役割を担っています。Treg細胞はCTLやNK細胞を抑制しますが、この機能が異常に活性化することが、がん細胞の増殖に関与していると考えられています。

がん免疫療法においては、CTLやNK細胞の機能が、がん微小環境において有効に働かなくてはなりません。がん微小環境とは、がん細胞を取り巻く特殊な環境のことで、ここには様々な免疫抑制機構が存在しており、これらの抑制機構を回避する方法の開発が急務であると考えられています。抑制機構の中でも、酸化ストレス、すなわち、がん細胞やがん組織周囲の細胞から産生される過酸化水素や酸化窒素などの活性酸素は、CTLやNK細胞の機能を強力に抑制することが分かっています[1]。一方でTreg細胞は酸化ストレスに抵抗性を示すため、がん微小環境で増殖し、がん抑制機能が破綻してがんが増殖します。またがん微小環境では腫瘍随伴マクロファージが増加しており、その中でも抗腫瘍免疫を抑制するタイプのものが特に増加しています[2]。このタイプのマクロファージは、様々な機序によりがん細胞の増殖を促しており[3]、このマクロファージも酸化ストレスに抵抗性を示している可能性があります。現在は明らかではありません。

生体内では、酸化ストレスに対応するための様々な機能が備わっています。Keap-1-Nrf2経路と呼ばれるものもその一つです。酸化ストレスが加わると、細胞内のNrf2は増加し、多くの抗酸化酵素を産生します。これらは酸化ストレスを抑制する作用を持ち、酸化ストレスからの生体防御作用と炎症を抑制する働きを担っています。よって、Tregや腫瘍内のマクロファージは、この制御系が活性化されている可能性があります。本研究では、腫瘍内のマクロファージが酸化ストレスに抵抗性であるかどうか、Tregやマクロファージの酸化ストレス抵抗性にはNrf2由来の抗酸化物質が関与しているのかについて検討します。

本研究結果から、がん微小環境における酸化ストレスのメカニズムについての有用な情報が得られ、がん局所の腫瘍免疫応答を抑制している主な因子であるTreg細胞とマクロファージの制御方法の開発が可能となります。それらの制御が可能となれば、現在施行されている治療や免疫チェックポイント阻害薬を含めたがん免疫療法の効果増強が期待されます。よって本研究は、治療に難渋している進行・再発消化管がんにおける新た

な治療方法の確立に貢献するものです。

<参考文献>

- [1] Takahashi A. et al. J Immunol. 2005;174(10) : 6080-6087
- [2] Thar Min AK. et al. Cancer Immunol. 2020  
(<https://doi.org/10.1007/s00262-020-02676-8>)
- [3] Yang L. et al. J Hematol Oncol. 2017;10(1) : 58

【研究対象となる方】

1. 2021年1月1日から2023年12月31日に、福島県立医科大学附属病院にて、消化管がんの切除術が施行された20歳以上の方（性別不問）で、本研究の参加に同意した方。
2. 当科における他の研究（課題名：ゲノム解析に基づく消化器癌の発生・進展・転移の分子機構の解明）に参加し、当該研究において収集された検体を、将来、新たに計画実施される医学研究に使用されることについて同意した方。
3. 20歳以上の健康な方で、本研究の参加に同意した方。

【研究の方法】

上記1、3の対象者より、末梢血（20ml）を採取します。また、1の対象者より、手術組織検体（1cm<sup>3</sup>程度）を採取します。上記2の対象者については、「ゲノム解析に基づく消化器癌の発生・進展・転移の分子機構の解明」において提供いただいた検体を本研究にも利用させていただきます。これらの検体を用いて、flow cytometry や免疫染色により免疫細胞担当（リンパ球、腫瘍随伴マクロファージなど）やがん細胞を同定します。Treg 細胞やマクロファージについては下記の分類を用いて、特に抗腫瘍免疫を抑制するタイプの細胞を分類します（図1、2）。これらの細胞群について、酸化ストレスに抵抗性を示すかどうか、免疫チェックポイント分子などが発現しているかどうかについて検討します。

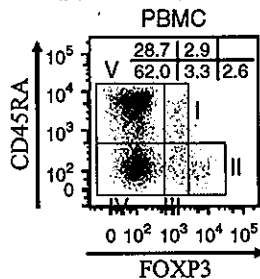


図1：Tregの分類[4]

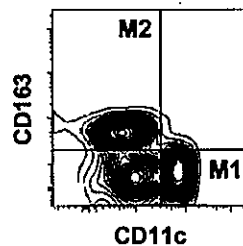


図2：マクロファージの分類[2]

【研究組織】

研究責任者	(所属) 消化管外科学講座	(職) 主任教授	(氏名) 河野浩二
研究分担者	(所属) 消化管外科学講座	(職) 准教授	(氏名) 三村耕作
	(所属) 消化管外科学講座	(職) 准教授	(氏名) 門馬智之
	(所属) 消化管外科学講座	(職) 准教授	(氏名) 佐瀬善一郎
	(所属) 消化管外科学講座	(職) 講師	(氏名) 齋藤元伸
	(所属) 消化管外科学講座	(職) 講師	(氏名) 坂本渉
	(所属) 消化管外科学講座	(職) 講師	(氏名) 岡山洋和
	(所属) 消化管外科学講座	(職) 講師	(氏名) 中嶋正太郎
	(所属) 消化管外科学講座	(職) 学内講師	(氏名) 藤田正太郎
	(所属) 消化管外科学講座	(職) 学内講師	(氏名) 早瀬傑
	(所属) 消化管外科学講座	(職) 助教	(氏名) 小野澤寿志
	(所属) 消化管外科学講座	(職) 助教	(氏名) 渡辺洋平

(所属) 消化管外科学講座	(職) 助教	(氏名) 花山寛之
(所属) 消化管外科学講座	(職) 助教	(氏名) 山田玲央
(所属) 消化管外科学講座	(職) 助教	(氏名) 菅家康之
(所属) 消化管外科学講座	(職) 助手	(氏名) 金田晃尚
(所属) 消化管外科学講座	(職) 助手	(氏名) 松本拓朗
(所属) 消化管外科学講座	(職) 病院助手	(氏名) 山内直人
(所属) 消化管外科学講座	(職) 病院助手	(氏名) 加瀬晃志
(所属) 消化管外科学講座	(職) 病院助手	(氏名) 仲野宏
(所属) 消化管外科学講座	(職) 病院助手	(氏名) 伊藤美郷
(所属) 消化管外科学講座	(職) 博士研究員	(氏名) Aung Kyi Thar Min
(所属) 消化管外科学講座	(職) 大学院生	(氏名) Prajwal Neupane

**【本研究に関する問い合わせ先】**

本研究に関する御質問等がございましたら、下記の連絡先までお問い合わせください。他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を閲覧できます。

〒960-1295 福島県福島市光が丘 1  
 公立大学法人福島県立医科大学医学部消化管外科学講座 担当 伊藤美郷  
 電話:024-547-1259 FAX: 024-547-1980  
 E-mail:m-saku12@fmu.ac.jp

**【試料・情報の利用を望まれない場合の連絡先】**

試料・情報が当該研究に用いられることについて研究対象者ご本人又は代理人の方に御了承いただけない場合には、研究対象者とはせずに試料・情報の利用、提供をいたしませんので、下記の連絡先までお申し出ください。その場合でも研究対象者ご本人又は代理人の方に不利益が生じることはありません。なお、研究結果が既に医療系雑誌への掲載や学会発表がなされている場合、データを取り消すことは困難な場合もあります。

〒960-1295 福島県福島市光が丘 1  
 公立大学法人福島県立医科大学医学部消化管外科学講座 担当 伊藤美郷  
 電話:024-547-1259 FAX: 024-547-1980  
 E-mail:m-saku12@fmu.ac.jp