

京都大学教育研究振興財団助成事業
成果報告書

平成24年 5月29日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団
会長 辻 井 昭 雄 様

所属部局・研究科 医学研究科免疫細胞生物学

職名・学年 博士研究員

氏名 野中 太一郎

助成の種類	平成24年度 ・ 国際研究集会発表助成	
研究集会名	キーストンシンポジア「発癌における炎症の役割」	
発表題目	Activation-induced cytidine deaminaseは紫外線非依存的なケラチノサイトおよびメラノサイト由来の上皮性発癌を促進する	
開催場所	アイルランド・ダブリン市・Royal Dublin Society	
渡航期間	平成24年 5月20日 ～ 平成24年 5月26日	
成果の概要	タイトルは「成果の概要／報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有()	
会計報告	交付を受けた助成金額	200,000円
	使用した助成金額	200,000円
	返納すべき助成金額	0円
	助成金の使途内訳	滞在費:59,408円
		交通費の一部:140,592円
当財団の助成について	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 年に2回の募集と、ある程度まとまった助成数があるため、京都大学在籍者にとって大変ありがたい制度と感じております。今後とも京都大学の振興、若手育成のために役立てて頂きたいと思っております。ありがとうございました。	

成果の概要／野中太一郎

研究集会名:キーストンシンポジウム「発癌における炎症の役割」

開催場所:アイルランド・ダブリン市・Royal Dublin Society

開催期間:平成 24 年 5 月 20 日～平成 24 年 5 月 25 日

キーストンシンポジウムは今年で 40 周年を迎える国際会議であり、生物医学や生命科学の発展を促進する事をミッションとし、世界中で年間 50 以上の様々な分科会議を開催している。その分科会議の一つであり、今回私が参加した「発癌における炎症の役割」会議においては、(1)免疫細胞による癌周囲の血管新生促進や癌細胞の遊走・浸潤・脈管内侵入、(2)免疫細胞の癌部位へのリクルート、癌進展に伴う免疫反応の変化、(3)初期癌や転移癌の進展における免疫細胞の作用、の3つのテーマを主軸とし、世界中の当該領域研究者に情報交換、アイデアの創造、応用の加速をもたらす事を目的としている。

近年、炎症が癌の原因となるという認識はますます広がっており、感染症や疫学的研究結果がこの仮説を支持している。加えて、多くの実験的研究によって炎症が癌の始まりとなる事が確認されている。しかしながら、一度癌が発生すると炎症反応は変化し、非炎症性の免疫細胞が癌発生部にリクルートされ、癌の増殖、浸潤、転移、血管新生、脈管内侵入、癌免疫の抑制へと働く。この「発癌における炎症の役割」会議は、癌の促進に働く免疫細胞の癌部へのリクルートと、その癌促進機能の理解を深める事に焦点を当てている。本会議には約 35 ヶ国から約 455 名の参加があり、この分野の世界的な関心の高さが伺える。

セッションは、大きく分けて9つあり、(1)微生物と癌、(2)癌における炎症の制御、(3)炎症が起こす癌のメカニズム、(4)免疫細胞のイメージング、(5)癌の原因としての粘膜免疫、(6)炎症細胞による癌の促進、(7)進化する炎症反応、(8)臨床との相関、(9)治療法としての炎症、となっていた。いくつか、興味深い演題を紹介したい。(1)のセッションでは、アメリカ NIH の Lita M. Proctor により NIH Human Microbiome Project の最新 update の話がなされた。このプロジェクトは、ヒトの体(気道、口腔、皮膚、腸、泌尿器)に存在する全ての微生物をゲノムレベルで網羅的に解析し、ヒトの疾患との関連を研究するための膨大なデータベースを構築している。これまでに既に約 800 種の微生物について 4terabase もの塩基配列情報と、16S rRNA 配列の 70 million read の蓄積を達成している。それらのデータ解析により、ヒト個々のレベルではヒトに共生する母親由来以外の微生物の大部分を生後1～2年で獲得する事と、各微生物種の割合は一生変化し続け、その原因は主に食物と環境による事が判明した。起炎菌の体内分布や環境要因が判明すれば癌対策として有益な情報になるはずであり、本セッションのテーマとして非常に有意義であると思われた。(6)のセッションでは、イスラエル Tel Aviv 大学の Neta Erez が Cancer-Associated Fibroblasts (CAFs) の存在を示し、会場は盛り上がった。腫瘍部と非腫瘍部における fibroblast はその性質が異なる。腫瘍部における fibroblast は IL-6、IL-1 β 、COX2、CXCL1,2 といった様々な

pro-inflammatory signal を産出し、微小環境に Macrophage をリクルートして血管新生を誘導し、積極的に腫瘍促進に働いている事が明らかとなった。また、非腫瘍部の fibroblast も CAFs の存在により教育され、「CAFs 化」される事も明らかとなった。これらの知見は、これまでの炎症ありきの発癌メカニズムに新たな説を提唱するものであり、非常にインパクトがあった。細胞の transformation がスタートポイントであっても、CAFs の存在によって後発炎症が positive feedback として癌促進に関与するという本発表は、個人的に最も印象に残った発表の一つであった。(7)のセッションでは、アメリカ Oregon Health & Science 大学の Lisa M. Coussens が、主に皮膚癌を対象として免疫微小環境が新たな治療ターゲットである事を発表した。皮膚癌モデルマウスである K14-HPV16 マウスの遺伝子背景を RAG^{-/-}、JH^{-/-}、FcR γ ^{-/-}にしたところ、それぞれ皮膚癌の発生率が大きく減少する。この事は、皮膚癌の発生において、Bリンパ球の IgG アイソタイプの存在が非常に重要である事を示している。また、K14-HPV16 マウスに Platin-base 抗癌剤を投与した上で、Bリンパ球を抑制する抗 CD20 抗体の有無による皮膚癌発生率の比較では、抗 CD20 抗体投与群が有意に皮膚癌の発生が少なかった。この事は、皮膚癌の治療に免疫微小環境の制御が有効である事を示しており、大変興味深かった。

次に自身の発表について報告する。皮膚癌は紫外線による DNA 損傷が主な原因とされているが、紫外線に暴露されない衣服下での皮膚癌の発生も多く、未だ解明されていない皮膚癌発症メカニズムが存在する。今回我々は、炎症による刺激が表皮細胞の内在性 AID を誘導し、皮膚癌に寄与するという知見を発表した。AID は内在性突然変異誘導因子であり、生理的に Bリンパ球に発現して抗体遺伝子ゲノム領域のクラススイッチ組換えや体細胞突然変異を引き起こすが、近年、異所性の AID の発現がゲノム不安定性を引き起こし、発癌の原因となる事が示唆されている。上述の様に、本会議では主に腫瘍周辺の免疫微小環境の重要性に焦点を当てた報告が多く、炎症環境中の上皮細胞の変化についてはあまり触れられていないため、我々の発表は他の参加者の興味を引く内容であったと感じている。他の参加者とも非常に有意義なディスカッションができ、得るものが多かった。

最後に、本助成により大変貴重な機会を得る事ができた事を、財団および関係者の方々に厚く御礼申し上げます。ありがとうございました。