

京都大学教育研究振興財団助成事業  
成果報告書

2023年 11月 1日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会長 藤 洋 作 様

所属部局・研究科 京都大学医学部附属病院 病理診断科

職名・学年 講師

氏 名 山田 洋介

助成の種類	令和5年度 ・ 在外研究助成			
研究課題名	胸腺がんにおけるインターロイキン4シグナルパスウェイの検証: 胸腺がんのin vitro培養を目指して			
受入機関	ドイツ・ゲッティンゲン大学・病理学教室			
渡航期間	2023年 8月 1日 ~ 2023年 8月 31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: 無			
会計報告	交付を受けた助成金額	510,000 円		
	使用した助成金額	510,000 円		
	返納すべき助成金額	0 円		
	助成金の使途内訳	費 目	金 額 (円)	
		Tuft cells 2023, 参加費	57,213	
		外国旅費	490,642	
		京大病院病理診断科運営費	-45,765	
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。) 貴助成金のおかげで、所属先に大きな金銭的負担を強いることなく、大変有意義な在外研究を行うことができました。ありがとうございました。			

## 成果の概要／山田 洋介

### 研究の背景

胸腺がんは、胸腺に発生する代表的な高悪性度がんである。治療標的となる遺伝子異常が一般に認められないこと、胸腺がん細胞が依存する増殖シグナルが十分には明らかになっていないことなどから、手術不能例に対する有効な薬物療法が確立されていない。申請者は、このがん腫の大部分が2型免疫に関与する稀な上皮細胞であるタフト細胞に類似した発現プロファイルを示すことを初めて報告した。この知見は、タフト細胞の分化・増殖を制御するシグナルが胸腺がんの増殖にも関与している可能性を示唆している。

タフト細胞はインターロイキン4受容体 (IL4R) を発現し、リガンド (IL4・IL13) の結合を介した IL4 シグナルによって活性化することが知られる。申請者は公開データベース (the Cancer Genome Atlas [TCGA] など) を解析し、胸腺がんが、胸腺に発生する低悪性度がんである胸腺腫に比べて、IL4R を有意に高発現することを見出した。

### 研究の目的

本研究の目的は、IL4R が胸腺がんの診断マーカーになる可能性、IL4R の発現が胸腺がんの増殖や生存に機能的に関与している可能性を検証することであった。申請者は2018年にドイツ・ハイデルベルク大学へ留学して以後、ドイツ在住の病理医やオンコロジストと胸腺腫瘍に関する共同研究を継続している。今回の在外研究は、彼らと同じ場で新しい研究を開始することで、パートナーシップをより強固にし、更に大きな共同研究を実施するための礎にしたいという意図もあった。

### 研究の成果

渡独前の計画では、胸腺がん・胸腺腫組織を用いた定量 PCR や免疫組織化学などによる IL4R の発現検索など、主として観察研究を行うことを予定していた。しかし、現地での同僚との議論を踏まえ、細胞株を用いた実験から本研究を開始することとした。近年、非タフト細胞である HEK293 細胞にタフト細胞の主要制御因子である POU2F3 とその共因子である POU2AF2・POU2AF3 を強制発現させることで、上記以外のタフト細胞関連遺伝子である AVIL の発現を誘導したとの報告がなされた。申請者らはこれに倣い、由来臓器の異なる5種のがん細胞株に POU2F3・POU2AF3 を一過性に強制発現させ、タフト細胞関連遺伝子の発現を誘導する (人工タフト細胞様がん細胞株を樹立する) ことを試みた。

その結果、幾つかの細胞株に mRNA およびタンパク質レベルで POU2F3・POU2AF3 を強制発現させることに成功した。しかしながら現時点では、強制発現細胞株に、タフト細胞関連遺伝子の明らかな発現上昇は認められていない。

## 今後の展望

今後はドイツ・日本の2か所で、本研究を協業する予定である。まずはPOU2F3・POU2AF3を一過性に発現させたがん細胞株について、RNAシーケンスを実施し、親細胞株との遺伝子発現プロファイルの違いを網羅的に探索する予定である。加えて、安定トランスフェクションによってPOU2F3・POU2AF3を長期に強制発現させ、一過性トランスフェクション後に予定している解析と同様の解析を実施することを検討している。既にドイツにおいて、安定トランスフェクションを行う系は樹立されている。いずれかの方法で人工タフト細胞様がん細胞株を樹立することに成功した後、この細胞株に対してIL4Rの発現を評価し（あるいはIL4Rの強制発現を行い）、タフト細胞性とIL4シグナルの関連や、IL4シグナルが胸腺がんの治療標的になる可能性を検証したい。なお本研究とは別の観点で、胸腺がん・胸腺腫の発現プロファイルの意味を探索した研究を並行して行っており、この論文において、今回の研究に関連して得られたIL4Rに関するデータを活用した。

今回の在外研究は、申請者の以前の留学先であるハイデルベルク大学ではなく、ゲッティンゲン大学で実施した。1か月と短期間ではあったが、新しい街での暮らし、かつての上司に加え、（以前から主にメールベースでの交友はあったものの）新しい同僚との直接の交流は、大変に刺激的であった。加えて偶然、在独中にドイツ・ギーセンで開催された、タフト細胞に関する初めての国際会議、Tuft Cells 2023に参加し、米国やドイツの様々な分野のタフト細胞研究者とのコネクションを得たことも、大きな成果であった。援助頂いた貴財団に改めて感謝申し上げたい。