

**研究助成 2019 –がん領域–**
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所 属</b>	国立国際医療研究センター研究所 分子炎症制御プロジェクト
<b>氏 名</b>	小林 俊彦
<b>研究テーマ</b>	がん微小環境におけるアミノ酸トランスポーターの役割

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。  
(図表、写真などの貼付を含む)

がんが周囲組織に浸潤する過程において、近年、がん微小環境におけるがん関連線維芽細胞 (cancer associated fibroblast: 以下CAF) の重要性が着目され、CAF によって構築される腫瘍微小環境は腫瘍増殖および血管新生を支持することが明らかになってきた。申請者は、エンドリソソームに局在するアミノ酸トランスポーター SLC15A3 による炎症制御機構を解析する過程で、腫瘍内線維芽細胞の SLC15A3 が血管新生および腫瘍の増殖・転移に重要な役割を果たすことを見だし、新たな腫瘍内血管新生の制御機構の解明に取り組んできた。申請者らのグループは、SLC15A3 およびその同族分子 SLC15A4 による炎症応答制御機構の解明に取り組んでおり

(Sasawatari et al. *Gastroenterol.* 2011, Kobayashi, et al. *Immunity* 2014, Kobayashi, et al. *Int. Immunol.* 2017, Kobayashi et al, *PNAS* 2021, *Int Immunol* 2021)、この分子が炎症応答および疾患病態の形成に重要な役割を果たすことを明らかにしている。申請者はその中で、これまで SLC15A3 欠損マウスではルイス肺がん由来細胞による腫瘍形成が亢進すること、SLC15A3 欠損マウスにおける腫瘍塊では血管新生が亢進すること、SLC15A3 欠損がもたらす線維芽細胞の機能変容が血管新生に重要であることを見だし、責任細胞としての線維芽細胞に着目してメカニズムの解明を進めてきた。

本研究では、SLC15A3 欠損下における腫瘍内線維芽細胞の性状と血管新生支持能を、正常線維芽細胞と比較解析することにより、SLC15A3 欠損によってもたらされる腫瘍由来線維芽細胞の機能変容を明らかにし、SLC15A3 を基軸とした腫瘍内血管新生の新たな制御機構を見出すこと、さらに SLC15A3 が線維芽細胞に CAF 機能を付与しうる責任分子の一つであるかどうかを明確にすることを目的とした。

解析の結果、Slc15a3 欠損マウスにおいては腫瘍組織内に浸潤する CD45 陽性細胞 (免疫細胞) において *Vegfa*, *Loxl2*, *Mmp9* など腫瘍内血管新生を促進する遺伝子群の発現が亢進し、また線維芽細胞を含む CD45 陰性細胞における *Fap*, *Pdgfa* などのマーカー遺伝子の発現も亢進していた。

Slc15a3 欠損線維芽細胞における *Fap*, *Pdgfa* の発現亢進は線維芽細胞+腫瘍と同時移植の場合においても認められた。これらの結果から、Slc15a3 欠損による線維芽細胞の機能亢進が CD45 陽性免疫細胞の腫瘍増殖機能を促進することが示唆され、Slc15a3 が腫瘍増殖に抑制的に機能することが明らかとなった(図 1)。

また、腫瘍組織浸潤免疫細胞のうち、好中球の増加が Slc15a3 欠損マウスでは顕著であること、また抗体投与による好中球の除去によって腫瘍増殖が抑制されることから、組織内に浸潤する CD45 陽性細胞の中でも特に好中球が腫瘍増殖に重要であることを明らかにした。

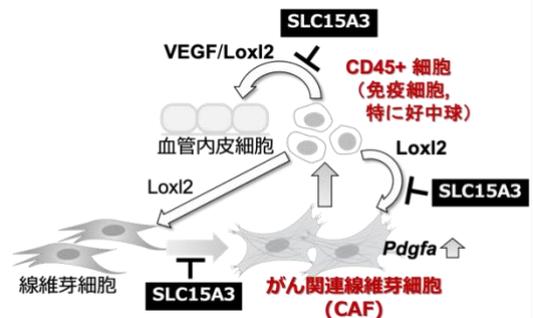


図 1. SLC15A3 による腫瘍微小環境の制御



2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2021年12月	第50回日本免疫学会学術集会、シンポジウム. <u>Toshihiko Kobayashi</u> , Dat Nguyen-Tien, Noriko Toyama-Sorimachi. Endolysosome: Intersection of inflammation and metabolism.
2	2021年10月	Cytokine 2021. 9 <sup>th</sup> annual meeting of ICIS. Japanese Society of Interferon & Cytokine Research Symposium: Type I interferon and disease pathogenesis. Noriko Toyama-Sorimachi and <u>Toshihiko Kobayashi</u> . The histidine transporter SLC15A4 coordinates mTOR-dependent inflammatory responses and pathogenic antibody production
3	2020年2月	Keystone symposium, Fibrosis and Tissue Repair. Dat Nguyen-Tien, <u>Toshihiko Kobayashi</u> , Noriko Toyama-Sorimachi. The novel mechanism that SLC15A3 regulates lung fibrosis.
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		