

一般財団法人日本産業科学研究所
令和6年度研究成果報告書

がん誘導性好中球の長期生存化メカニズムの解明

北海道大学医学研究院 細胞生理学教室
水谷龍明

研究実施期間: 令和6年10月1日～令和7年3月31日

【研究概要】

好中球は、ウイルスや細菌感染の初期に機能する免疫細胞であるが、最近ではがんなどの慢性炎症疾患における役割が注目されている。特に、血中やがん組織で観察される未分化好中球は、T細胞機能を強力に抑制することが判明しており、がんの進展に伴いその頻度や絶対数が増加することが分かっている。がん特異的に観察される未分化好中球 (Tumor-induced immature neutrophils, TiN) は、骨髄由来抑制細胞にも含まれる細胞集団であるが、その高い可塑性と分離の困難さから、生存や増殖のメカニズムにはまだ解明されていない点が多い。S100A9分子は、好中球を特定する分子マーカーであるが、TiNにおいてその発現が亢進することが明らかとなっており、TiNの機能制御に関与する可能性が示唆される。本研究では、S100A9に依存したTiNの生存・増殖シグナルを同定し、その分子実体を突き止めることを目的とする。TiNのがん微小環境における生存メカニズムを分子レベルで解明することは、がんの悪性化を抑制する新規抗がん治療の開発基盤となる。

【研究成果】

野生型マウスとS100A9遺伝子欠損マウスを用いたマウス乳癌モデルから、高純度TiNを分離し、それらの遺伝子発現情報をRNA-seq解析によって明らかにした。Gene set enrichment analysisを始めとした数種類の遺伝子発現パターン解析法により、S100A9に制御される遺伝子セットが特定された(パターン1～5, 未発表データ)。そのうち、パターン1を制御する転写因子集団を抽出して、S100A9との相互作用を生化学実験で検討した。その結果、少なくとも3種類の転写因子がS100A9分子と特異的に結合することが明らかとなった。これらの転写因子はいずれも細胞の増殖や細胞死と関連付けられることから、TiNの生存・増殖シグナルの一端を担う重要な経路であると推察された。今後、これら転写因子とS100A9分子との関係性について詳細な分子論を追求し、TiNの増殖シグナルとの関連性を明らかにしたい。