慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	"腸-肝臓-脳相関" で構成される自律神経回路による大腸癌の新規病態解明と治療開発
Sub Title	Autonomic nervous system composed of the liver-brain-gut neural arc regulates carcinogenesis of colorectal cancer
Author	谷木, 信仁(Taniki, Nobuhito)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2023
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2022.)
JaLC DOI	
Abstract	予備的研究結果で得られた発癌物質のアゾキシメタン(Azoxymethane, AOM)と大腸炎を惹起するデキストラン硫酸ナトリウム(Dextran sulfate sodium, DSS)による炎症性大腸癌モデルにおいて、迷走神経肝臓枝を遮断したマウスにおいては大腸癌発生個数および平均腫瘍径の有意な増加・増大を認めた。これらの結果を非炎症発癌モデルでの検証を行うため、消化管に腫瘍を自然発症するヒト家族性大腸腺腫症のモデルである ApcMin/+マウスを導入し、繁殖に成功した。また、大腸および腫瘍内に浸潤する免疫細胞の変化をフローサイトメトリーによる解析では迷走神経肝臓枝を遮断したマウスにおいては、疲弊化したT細胞の特徴であるPD-1やTIGITといったT細胞の活性化を抑制するチェックポイント分子を高発現し、IFN-γ産生能が低下していたことから、T細胞の疲弊化を介して大腸癌進展の促進に寄与する可能性が示唆された。迷走神経肝臓枝遮断による腸管内免疫学的恒常性の変化が誘導する大腸癌進展作用と免疫の関わりを検討するため、T細胞およびB細胞のが欠損したRAG KOマウスおよびT細胞、B細胞、NK細胞の欠損および補体、マクロファージ、樹状細胞の機能不全を示すNOGマウスなどの免疫不全マウスを導入し、繁殖に成功した。さらに、本モデルにおける迷走神経分枝に電極を埋め込み、神経電気刺激を行い、臓器特異的迷走神経電気刺激が各種疾患に与える影響を解析する迷走神経肝臓枝特異的な神経刺激モデルの樹立に成功した。今後、この臓器特異的迷走神経電気刺激の手法を大腸癌モデルにおいて検討する。特に、大腸癌モデルマウスにおいて迷走神経肝臓枝特異的な神経刺激を行い、免疫チェックポイント阻害薬投与後の大腸および腫瘍に浸潤するT細胞の変化を解析する。 From preliminary studies, in a model of inflammatory colitic cancer induced by the carcinogen azoxymethane (AOM) and the colitis-inducing dextran sulfate sodium (DSS), mice with abrogated common hepatic branch of the vagus nerve showed a significant increase in the number and the tumor diameter of colorectal cancers. To verify these results in a non-inflammatory colorectal cancer model, we successfully bred ApcMin/+ mice, a human familial adenomatous polyposis model that spontaneously develops tumors in the gastrointestinal tract. In addition, flow cytometric analysis of colon lamina propria and tumor infiltrating immune cells revealed that increased expression of PD-1 and TIGIT of the T cell which are characteristic of exhausted T cells, was observed in mice abrogated common hepatic branch of the vagus nerve. The higher expression of immune checkpoint molecules that suppresses decreased IFN-γ production ability suggested the possibility of contributing to the promotion of colorectal cancer progression through exhaustion of T cells. In order to investigate the relationship between carcinogenesis of colorectal cancer and changes in intestinal immunological homeostasis induced by abrogated common hepatic branch of the vagus nerve, we successfully bred immunodeficient mice such as RAG KO mice which exhibit deficient in T and B cells and NOG mice which exhibit T and B cells, NK cell deficiency and dysfunction of macrophages and dendritic cells. Furthermore, we succeeded in establishing a nerve stimulation model specific to the vagus nerve branch in order to analyze the effects of organ-specific electrical stimulation of the vagus nerve on various diseases by implanting electrodes in the vagus nerve branches. We will examine organ-specific electrical stimulation of the vagus nerve in colorectal cancer models and in particular, we will analyze changes in infiltrated T cells in lamina propria and tumor after administration of immune checkpoint inhibitors.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2022000010-20220256

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2023 年 8 月 3 日

2022 年度　学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師（有期・医学部）	補助額	300 （A） 千円
	氏名	谷木 信仁	氏名（英語）	Nobuhito Taniki		

研究課題（日本語）

”腸-肝臓-脳相関”で構成される自律神経回路による大腸癌の新規病態解明と治療開発

研究課題（英訳）

Autonomic nervous system composed of the liver-brain-gut neural arc regulates carcinogenesis of colorectal cancer

１．研究成果実績の概要

予備的研究結果で得られた発癌物質のアゾキシメタン(Azoxymethane, AOM)と大腸炎を惹起するデキストラン硫酸ナトリウム(Dextran sulfate sodium, DSS)による炎症性大腸癌モデルにおいて、迷走神経肝臓枝を遮断したマウスにおいては大腸癌発生個数および平均腫瘍径の有意な増加・増大を認めた。これらの結果を非炎症発癌モデルでの検証を行うため、消化管に腫瘍を自然発症するヒト家族性大腸腺腫症のモデルである ApcMin/+マウスを導入し、繁殖に成功した。また、大腸および腫瘍内に浸潤する免疫細胞の変化をフローサイトメトリーによる解析では迷走神経肝臓枝を遮断したマウスにおいては、疲弊化した T 細胞の特徴である PD-1 や TIGIT といった T 細胞の活性化を抑制するチェックポイント分子を高発現し、IFN-γ 産生能が低下していたことから、T 細胞の疲弊化を介して大腸癌進展の促進に寄与する可能性が示唆された。迷走神経肝臓枝遮断による腸管内免疫学的恒常性の変化が誘導する大腸癌進展作用と免疫の関わりを検討するため、T 細胞および B 細胞のが欠損した RAG KO マウスおよび T 細胞、B 細胞、NK 細胞の欠損および補体、マクロファージ、樹状細胞の機能不全を示す NOG マウスなどの免疫不全マウスを導入し、繁殖に成功した。さらに、本モデルにおける迷走神経分枝に電極を埋め込み、神経電気刺激を行い、臓器特異的迷走神経電気刺激が各種疾患に与える影響を解析する迷走神経肝臓枝特異的な神経刺激モデルの樹立に成功した。今後、この臓器特異的迷走神経電気刺激の手法を大腸癌モデルにおいて検討する。特に、大腸癌モデルマウスにおいて迷走神経肝臓枝特異的な神経刺激を行い、免疫チェックポイント阻害薬投与後の大腸および腫瘍に浸潤する T 細胞の変化を解析する。

２．研究成果実績の概要（英訳）

From preliminary studies, in a model of inflammatory colitic cancer induced by the carcinogen azoxymethane (AOM) and the colitis-inducing dextran sulfate sodium (DSS), mice with abrogated common hepatic branch of the vagus nerve showed a significant increase in the number and the tumor diameter of colorectal cancers. To verify these results in a non-inflammatory colorectal cancer model, we successfully bred ApcMin/+ mice, a human familial adenomatous polyposis model that spontaneously develops tumors in the gastrointestinal tract. In addition, flow cytometric analysis of colon lamina propria and tumor infiltrating immune cells revealed that increased expression of PD-1 and TIGIT of the T cell which are characteristic of exhausted T cells, was observed in mice abrogated common hepatic branch of the vagus nerve. The higher expression of immune checkpoint molecules that suppresses decreased IFN-γ production ability suggested the possibility of contributing to the promotion of colorectal cancer progression through exhaustion of T cells. In order to investigate the relationship between carcinogenesis of colorectal cancer and changes in intestinal immunological homeostasis induced by abrogated common hepatic branch of the vagus nerve, we successfully bred immunodeficient mice such as RAG KO mice which exhibit deficient in T and B cells and NOG mice which exhibit T and B cells, NK cell deficiency and dysfunction of macrophages and dendritic cells. Furthermore, we succeeded in establishing a nerve stimulation model specific to the vagus nerve branch in order to analyze the effects of organ-specific electrical stimulation of the vagus nerve on various diseases by implanting electrodes in the vagus nerve branches. We will examine organ-specific electrical stimulation of the vagus nerve in colorectal cancer models and in particular, we will analyze changes in infiltrated T cells in lamina propria and tumor after administration of immune checkpoint inhibitors.

３．本研究課題に関する発表

発表者氏名（著者・講演者）	発表課題名（著書名・演題）	発表学術誌名（著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月（著書発行年月・講演年月）
Mikami Y, Tsunoda J, Kiyohara H, Taniki N, Teratani T, Kanai T.	Vagus nerve-mediated intestinal immune regulation: therapeutic implications of inflammatory bowel diseases	Int Immunol.	2022 Jan 22;34(2):97-106.