

「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」
平成 24 年度採択研究代表者

H25 年度 実績報告

大島 正伸

金沢大学がん進展制御研究所
教授

消化器がんの発生・進展過程における慢性炎症の誘導と役割の解明

§ 1. 研究実施体制

(1) 「大島」グループ

- ① 研究代表者: 大島 正伸 (金沢大学がん進展制御研究所、教授)
- ② 研究項目
 - ・ 研究の統括推進
 - ・ 慢性炎症による発がん促進機構・がん悪性化機構の解析
 - ・ がん組織における炎症反応の誘導および遷延化機構の解析

§ 2. 研究実施の概要

近年のゲノム解析により、がんの発生と悪性化に関与する遺伝子変異の全貌が明らかになりつつある。大腸がんでは、4~6 個のがん関連遺伝子がドライバー遺伝子として発がん・悪性化に関わると考えられている。一方で、多くのがん組織ではマクロファージ浸潤を主徴とした慢性炎症をともっており、炎症反応が発がんに関与すると考えられている。本研究課題では、消化器がんの発生および悪性化における慢性炎症の役割、およびがん組織で慢性炎症反応が誘導される機序について明らかにする事を目的として推進しており、これまでに以下の成果が得られた。

「慢性炎症による発がん促進機構」を明らかにするため、炎症反応依存的に胃がんを発生するマウスモデル (*Gan* マウス) と炎症性サイトカイン TNF の遺伝子欠損マウスの交配実験を行うと、胃がん発生が顕著に抑制された。網羅的遺伝子発現解析により、TNF 依存的にがん組織で発現誘導する遺伝子群を探索し、その中から活性酸素産生に関わる分子 Noxo1 を特定した。胃がん細胞で Noxo1 発現を阻害すると、細胞の「がん原性」や「がん幹細胞特性」が抑制されたことから、TNF により発現誘導する Noxo1 は、ROS 産生により胃がん発生を促進する可能性が考えられた。今後、新規マウスモデルを作製して発がんにおける Noxo1 の役割を明らかにする。また、*Gan* マウスと胃炎発生モデルマウスの組織を用いた、microRNA の発現解析を行ない、炎症反応依存的にがん細胞で発現変化する microRNA を特定した。発現誘導する microRNA 群の中から、がん細胞増殖や、がん転移の促進に作用する microRNA を特定する事に成功した。今後、当該 microRNA の発現阻害による発がんへの影響を明らかにする。

また、「慢性炎症反応による悪性化機構」の研究においては、Wnt シグナル活性化と TGFβ シグナル抑制による大腸がん細胞が悪性化する過程で、慢性炎症が粘膜下浸潤に重要な役割を果たす事を明らかにした。その過程では、マクロファージががん病変に集族し、蛋白分解酵素 MT1-MMP を発現していた。がん細胞の浸潤過程に重要と考えられる MMP2 は、MT1-MMP により活性化されることが示されている。実際に、上記マウスモデルの浸潤がん病変では MMP2 の強い活性化が認められたため、慢性炎症による MT1-MMP 発現が MMP2 を活性化し、悪性化浸潤を誘導する可能性が考えられた。さらに、悪性化過程における慢性炎症の役割の研究を推進するため、Wnt 活性化、TGFβ 抑制に加えて p53 遺伝子変異を導入したマウスモデルの開発を進めている。これらのマウスに転移・再発がんが形成されれば、その悪性化過程における慢性炎症の誘導機構と役割について、さらに研究を推進する。

近年の疫学研究により、細菌やウイルスなどの微生物感染が発がんに関与する事が明らかにされた。実際に *Gan* マウスを無菌化飼育すると顕著に胃がん発生が抑制される。細菌感染による自然免疫活性化の発がんへの関与を明らかにするため、Toll-like 受容体 (TLR) のエフェクター分子 MyD88 の遺伝子欠損マウスと *Gan* マウスの交配実験を行った。その結果、MyD88 欠損により胃がん発生は抑制され、この結果により、がんの炎症性微小環境の形成には MyD88 を介したシグナルが重要であることが明らかとなった。

今後、これらの研究をさらに推進し、炎症の遷延化がなぜがんの発生や悪性化を促進するのかを分子レベルで解明し、慢性炎症の制御による発がん制御の実現を目指す。

§ 3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

1. Oshima H, and Oshima M. The role of PGE₂-associated inflammatory responses in gastric cancer development. *Semin Immunopathol*, 35: 139-150, 2013. (DOI: 10.1007/s00281-012-0353-5)
2. Oshima H, Ishikawa T, Yoshida GJ, Naoi K, Maeda Y, Naka K, Ju X, Yamada Y, Minamoto T, Mukaida N, Saya H, and Oshima M. TNF- α /TNFR1 signaling promotes gastric tumorigenesis through induction of Noxo1 and Gna14 in tumor cells. *Oncogene*. 2013 (DOI: 10.1038/onc.2013.356) [Epub ahead of print]
3. Ju X, Ishikawa T, Naka K, Ito K, Ito Y, and Oshima M. Context-dependent activation of Wnt signaling by tumor suppressor RUNX3 in gastric cancer cells. *Cancer Sci*. 2014 (DOI: 10.1111/cas.12356) [Epub ahead of print]
4. Fujita H, Hamazaki Y, Noda Y, Oshima M, and Minato N. Claudin-4 deficiency results in urothelial hyperplasia and lethal hydronephrosis. *PLoS One*, 7: e52272, 2013. (DOI: 10.1371/journal.pone.0052272)
5. Mohri T, Ueno M, Nagahama Y, Gong ZY, Asano M, Oshima H, Oshima M, Fujio Y, and Takakura N. Requirement of SLD5 for early embryogenesis. *PLoS One*, 8: e78961, 2013. (DOI: 10.1371/journal.pone.0078961)
6. Wada T, Ishimoto T, Seishima R, Tsuchihashi K, Yoshikawa M, Oshima H, Oshima M, Masuko T, Wright NA, Furuhashi S, Hirashima K, Baba H, Kitagawa Y, Saya H, and Nagano O. Functional role of CD44v-xCT system in the development of spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia. *Cancer Science*, 2013. (DOI: 10.1111/cas.12236)

(3-2) 知財出願

- ① 平成 25 年度特許出願件数(国内 0 件)
- ② CREST 研究期間累積件数(国内 1 件)