

「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

H26 年度 実績報告書

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

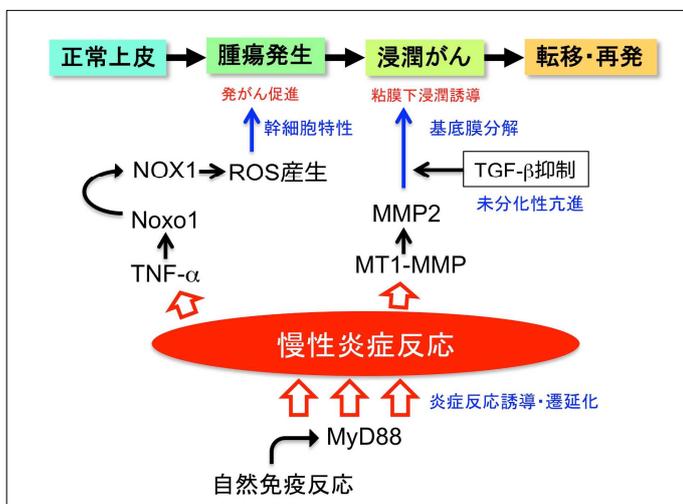
- ① 研究代表者: 大島 正伸 (金沢大学がん進展制御研究所、教授)
- ② 研究項目
 - ・ 研究の統括推進
 - ・ 慢性炎症による発がん促進機構・がん悪性化進展機構の解析
 - ・ がん組織における炎症反応の誘導および遷延化機構の解析

§ 2. 研究実施の概要

多くのがん組織にはマクロファージなどの炎症細胞が浸潤しており、慢性炎症反応をとまなっている。非ステロイド抗炎症薬の服用者では消化器がん発生率が有意に低いことから、炎症反応が発がんに関与することが指摘されていた。しかし、なぜがん組織で炎症が発生し慢性化するのか、炎症反応がどのように発がん促進に作用するのか、その分子機構は未だ明らかになっていない。本研究では、慢性炎症の制御によるがんの克服を目的として、消化器がんの発生・悪性化と慢性炎症の関連について研究を推進しており、これまでに以下の研究成果が得られた(図参照)。

【慢性炎症反応による発がん促進機構の研究】 ヒト胃がん発生を外挿するモデルの *Gan* マウスでは、炎症性サイトカインの $\text{TNF-}\alpha$ に依存的に胃がんを発生する。 $\text{TNF-}\alpha$ により誘導される遺伝子群からがん細胞の腫瘍原性および幹細胞性維持に関わる *Noxo1* を特定した。*Noxo1* は $\text{NADPH oxidase-1 (NOX1)}$ 複合体を構成する因子で、 NOX1 依存的な活性酸素 (ROS) 産生により腫瘍細胞の幹細胞特性の維持に作用することが報告されている。今後、*Noxo1* 遺伝子変異マウスを用いて *Noxo1* に依存的な ROS シグナルの発がんにおける役割を明らかにする。

【慢性炎症反応によるがん悪性化進展機構の研究】 大腸がんの悪性化進展機構は、がん遺伝子・がん抑制遺伝子の変異の蓄積によって説明され、*APC* 遺伝子変異による Wnt 活性化と *TGFBR2* 遺伝子変異による $\text{TGF-}\beta$ 抑制の相互作用により、がん細胞の粘膜下浸潤による悪性化が誘導されると考えられていた。しかし、本研究では $\text{TGF-}\beta$ シグナル抑制と炎症反応が以下の相互作用により、腫瘍細胞の粘膜下浸潤を誘導することを明らかにした (Oshima *et al*, *Cancer Research*, 2015)。炎症反応により浸潤したマクロファージが産生する *MT1-MMP* が *MMP2* を活性化させて基底膜成分を分解する。一方で $\text{TGF-}\beta$ を遮断した粘膜上皮細胞は、粘膜再生過程での分化能を失って未分化性を亢進し、それらの相互作用が粘膜下浸潤を誘導すると考えられた。



【消化管腫瘍における炎症反応誘導および遷延化機構の研究】 胃がんモデルの *Gan* マウスを無菌化飼育すると炎症反応が抑制されて顕著に胃がん発生が抑制されることから、TLR を介した自然免疫ががん組織での炎症誘導に関与すると考えられた。そこで、Toll-like 受容体 (TLR) のエフェクター分子 *MyD88* 遺伝子欠損マウスと *Gan* マウスの交配実験を行った結果、*MyD88* 欠損により炎症反応の誘導および胃がん発生が抑制された。すなわち、自然免疫反応が、がん組織での慢性炎症反応誘導に関与する可能性が考えられた。

今後、これらの研究を推進し、慢性炎症反応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。