

平成27年2月16日

各報道機関文教担当記者 殿

## 慢性炎症による 大腸がん悪性化の仕組みを解明！

金沢大学がん進展制御研究所の大島正伸教授を代表とする研究グループは、JST 戦略的創造研究推進事業の一環として、モデルマウスを用いた遺伝学的解析により、慢性炎症反応が誘導する大腸がん悪性化の仕組みについて明らかにしました。

従来から「がんは遺伝子の病気」として研究が進められており、がんの浸潤・転移などの悪性化進展は、遺伝子変異の蓄積が原因であると考えられていました。

本研究グループは、浸潤性大腸がんを自然発生するモデルマウスを作成して解析し、浸潤がん組織で炎症反応が強く誘導されていることに着目しました。そして、がん抑制経路である TGF- $\beta$ シグナルを抑制したマウスに潰瘍性大腸炎を誘発することで浸潤性大腸がんが発生することを観察し、がんの悪性化進展は、特定の遺伝子変異と慢性炎症の相互作用により誘導されることを世界で初めて明らかにしました。

この研究成果により、慢性炎症の制御によるがんの悪性化を制御できる可能性が示され、将来的にはがんの悪性化進展を予防する抗がん薬開発が期待されます。

本研究は、金沢大学がん進展制御研究所 佐藤博教授、京都大学 武藤誠教授、キュリー研究所(フランス) シルビー・ロビン教授、東京医科歯科大学 土屋輝一郎准教授、慶應義塾大学 佐藤俊朗准教授と共同で行ったものです。

なお、本研究成果は、2015年2月16日(米国東部時間)発行の米国癌学会学術雑誌「Cancer Research」に掲載され、また同時に米国癌学会学術雑誌「Cancer Research」のオンライン速報版で公開されます。

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

戦略的創造研究推進事業 チーム型研究 (CREST)

研究領域：「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」

(研究総括：宮坂昌之 大阪大学未来戦略機構 特任教授)

研究課題名：「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」

研究代表者：大島正伸 (金沢大学がん進展制御研究所 教授)

研究期間：平成 24 年 10 月～平成 30 年 3 月

JSTはこの領域で、炎症が慢性化機構を明らかにし、がん、動脈硬化、自己免疫疾患等の予防・治療等の医療基盤技術の創出を推進しています。上記研究課題では、がんの発生と悪性化過程における慢性炎症の遷延化が発がんに至る過程を解明し、炎症の制御による発がんの制御を目標としています。

### <研究の背景と経緯>

がんによって死亡に至る過程について、近年、詳細に解析され、明らかにされつつある。主流となっている多段階発がん注 1) と呼ばれるがんの進展プロセスは、複数の遺伝子の異常が蓄積することによって細胞ががん化し、細胞周期の異常等さまざまな異常性質を獲得した後、転移・再発といった能力を獲得してより悪性度を増していく(悪性化進展)というものである。がんによる死亡の多くは転移・再発などの悪性化進展が原因であり、その仕組みを理解することは、がん患者の生存率向上を目指した新規がん予防治療薬開発にも重要である。粘膜下浸潤注 2) に始まるがんの悪性化進展は、がん遺伝子やがん抑制遺伝子の変異の蓄積によって引き起こされると考えられており、実際に悪性化に関与するドライバー遺伝子注 3) 変異がゲノム研究により明らかにされている。一方で、多くのがん組織では慢性炎症反応をともなっていることが以前から知られているが、慢性炎症反応ががんの悪性化に関与しているのかについては、詳細な研究はなされていなかった。

### <研究の内容>

金沢大学がん進展制御研究所の大島正伸教授のグループは、京都大学武藤誠教授、キュリー研究所(フランス)シルビー・ロビン教授との共同研究により、大腸がんの発生と悪性化に関与する APC 遺伝子注 4)、および TGF- $\beta$  受容体遺伝子 (Tgfbr2 遺伝子注 5)) を同時に腸管上皮細胞で欠損するモデルマウスを作成した。このモデルを解析した結果、APC、Tgfbr2 の二つの遺伝子変異に起因した浸潤性大腸がん組織には常に炎症反応がともなっており、炎症反応が起こっていない腫瘍は浸潤していないことを見出した。

そこで、悪性化に関与する Tgfbr2 遺伝子だけが腸上皮で変異したマウスに、潰瘍性大腸炎を誘発させると、従来の「多段階発がん」の概念と異なり、Tgfbr2 遺伝子の単独変異だけで浸潤性大腸がんが発生することを明らかにした。すなわち、がん

細胞の浸潤誘導には、遺伝子変異の蓄積ではなく、特定の遺伝子変異（この研究では **Tgfr2**）と慢性炎症反応の相互作用が鍵となっていることを初めて明らかにした。また、金沢大学がん進展制御研究所佐藤博教授との共同研究により、炎症反応で腸粘膜に浸潤したマクロファージが蛋白分解酵素 **MT1-MMP** 注 6) を産生し、それががん細胞の浸潤誘導に重要な役割を果たしていることを明らかにした。

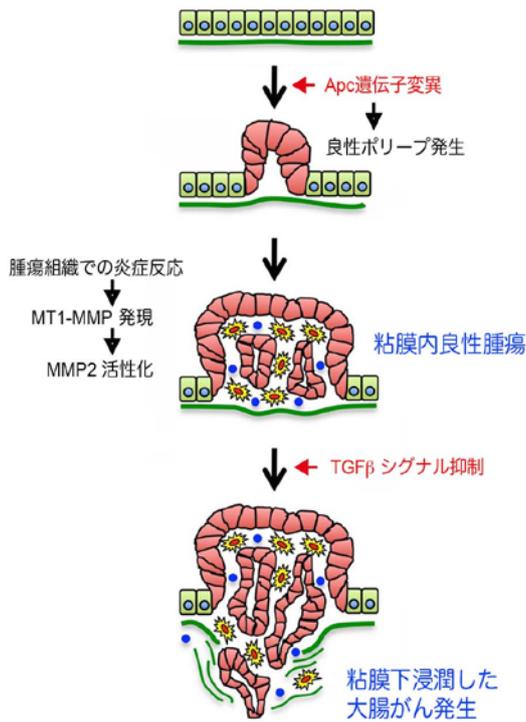
さらに、東京医科歯科大学土屋輝一郎准教授、慶応義塾大学佐藤俊朗准教授との共同研究により、潰瘍性大腸炎患者に発生した浸潤性大腸がん組織では、実際に **TGF- $\beta$** シグナルの抑制が認められ、慢性炎症と **TGF- $\beta$** シグナル抑制がヒトの浸潤性大腸がん発生の原因となっていると考えられた。

### <今後の展開>

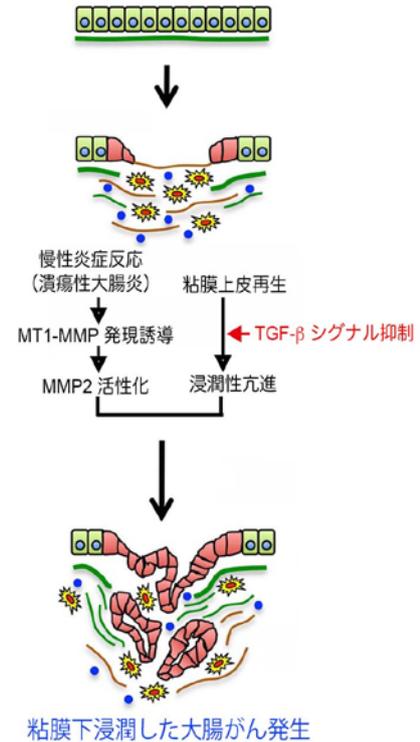
がんの悪性化に関わる複数のドライバー遺伝子変異が明らかにされている。これらの遺伝子変異が、どのようにがん細胞の悪性化を引き起こしているのかは未だ不明な部分が多いが、本研究成果は、それぞれの悪性化過程にも遺伝子変異だけではなく慢性炎症反応が重要に関わっている可能性があることを示している。今後、慢性炎症によるがんの転移・再発の誘導の仕組みが明らかにされれば、慢性炎症の制御によりがんの悪性化進展の予防・治療ができる可能性が考えられ、新規予防・治療法開発への貢献が期待される。

<参考図>

Apc遺伝子変異とTGF-β抑制による  
大腸がん悪性化機構



TGF-β抑制と慢性炎症による  
浸潤性大腸がん発生機構



※ Oshima H et al, Cancer Research より引用

二種類のモデルの解析により、「慢性炎症反応」と「特定の遺伝子変異」の相互作用が、大腸がんの悪性化を誘導することが明らかになった。

左：Apc 遺伝子変異と Tgfbr2 遺伝子変異 (TGF-β抑制) の蓄積により浸潤がんが発生する。浸潤がん組織では慢性炎症反応をともなっており、MT1-MMP 発現による MMP2 活性化が見られる。しかし、同じ変異を持っていても炎症反応のない腫瘍は浸潤しない。

右：潰瘍性大腸炎のように、慢性炎症を起こしている大腸粘膜では、TGF-βシグナル抑制の単独遺伝子変異だけで浸潤がんが発生した。

## <用語解説>

注1) 多段階発がん：がんの発生から悪性化進展の各段階は、がん遺伝子やがん抑制遺伝子の蓄積により誘導されることを示す。とくに大腸がんでその概念が確立している。

注2) 粘膜下浸潤：がん細胞が基底膜を破って粘膜の下に浸潤することで、がんの悪性化進展の最初の段階。

注3) ドライバー遺伝子：がん細胞で検出される遺伝子変異の中で、がん化の誘導に関与する遺伝子。

注4) Apc 遺伝子：Wnt シグナルの制御因子で、その変異により Wnt シグナルが活性化して良性の大腸ポリープが発生する。

注5) Tgfbr2 遺伝子：TGF- $\beta$ シグナル受容体遺伝子で、その変異により TGF- $\beta$ シグナルが抑制されて良性腫瘍が悪性化すると考えられている。

注6) MT1-MMP：膜結合型のマトリクスメタロプロテアーゼで、がん転移に重要と考えられる MMP2 を活性化させる。

## <論文タイトル>

“Suppressing TGF- $\beta$  signaling in regenerating epithelia in an inflammatory microenvironment is sufficient to cause invasive intestinal cancer”

(炎症性微小環境における再生粘膜での TGF- $\beta$ シグナル抑制は、浸潤性大腸がんの発生に十分である)

## <お問い合わせ先>

<研究に関すること>

大島 正伸 (オオシマ マサノブ)

金沢大学 がん進展制御研究所 教授

〒920-0942 石川県金沢市角間町

Tel : 076-264-6760 Fax : 076-234-4519

E-mail : oshimam@staff.kanazawa-u.ac.jp

<JSTの事業に関すること>

川口 貴史 (カワグチ タカフミ)

科学技術振興機構 戦略研究推進部

〒102-0076 東京都千代田区五番町7 K's 五番町

Tel : 03-3512-3524 Fax : 03-3222-2064

E-mail : crest@jst.go.jp

<報道担当>

金沢大学総務部広報室 本庄 淑子

〒920-1192 石川県金沢市角間町

Tel : 076-264-5024 Fax : 076-234-4015

E-mail : koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

〒102-8666 東京都千代田区四番町5番地3

Tel : 03-5214-8404 Fax : 03-5214-8432

E-mail : jstkoho@jst.go.jp