

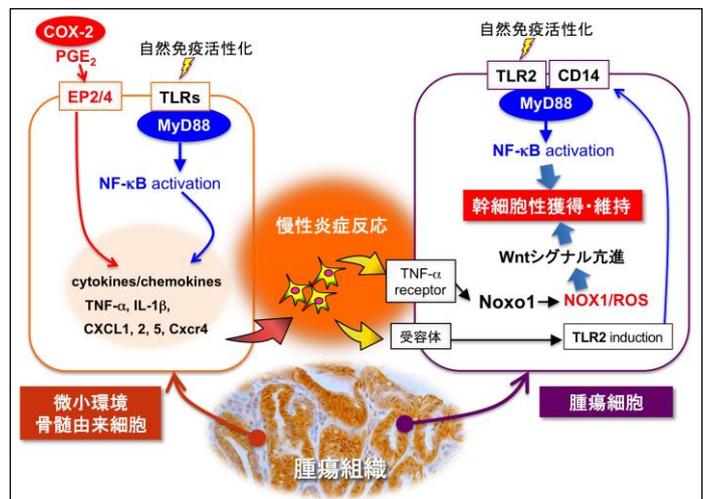
平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：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
2. 研究開発課題名：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
3. 研究開発代表者：大島 正伸（国立大学法人金沢大学 がん進展制御研究所）
4. 研究開発の成果：

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、慢性炎症反応をともなっている。これまでの研究により、炎症反応が発がん促進に作用することが示されている。本研究は、慢性炎症の制御により発がんを制御することを目的として、(1) 消化器がんにおける炎症反応誘導および慢性化機構、(2) 慢性炎症による消化器がん発生促進機構、(3) 慢性炎症による消化器がん悪性化促進機構、の3項目に着目した研究を一体的に推進している。平成 27 年度には各研究項目において以下の成果が得られた。

【消化器がんにおける炎症反応誘導および慢性化機構】 がん組織ではプロスタグランジン合成酵素の COX-2 発現が誘導され、下流で合成される PGE₂ シグナルが、がん組織の炎症誘導に関与すると考えられている。COX-2 依存的な炎症反応をともなう胃がん発生モデル、*Gan* マウスを用いた解析により、胃がん組織の微小環境に浸潤するマクロファージ等の骨髄由来細胞で、TLR/MyD88 を介した自然免疫反応が活性化すると、COX-2/PGE₂ 経路との相互作用によりサイトカインやケモカインが発現し、炎症反応が誘導されることを明らかにした(図左)。周囲からの炎症性のシグナルにより、腫瘍細胞では TLR2、CD14 の発現が誘導され、TLR/CD14 シグナルにより幹細胞性が亢進する可能性が示された(図右)。したがって、骨髄由来細胞とがん細胞のそれぞれの自然免疫反応が連携して、発がん促進が誘導されると考えられた(Maeda *et al*, *Cancer Prev Res*, 2016; Echizen *et al*, *Cancer Sci*, 2016)。

【慢性炎症による消化器がん発生促進機構】 これまでの *Gan* マウスを用いた研究により、腫瘍間質のマクロファージが産生する TNF- α は胃がん発生を促進することを明らかにし、TNF- α 依存的に発現誘導する発がん促進因子の候補として Nox1 を特定した。Nox1 の発現は TNF- α シグナル下流で、NF- κ B の活性化に制御されることを明らかにし、さらに Nox1 により活性化した NOX1 複合体は、ROS 産生を介して、がん細胞の Wnt シグナル活性を亢進する結果を示した。



したがって、NOX1/ROS 経路はがん細胞の幹細胞性を亢進することで、炎症反応依存的な発がん促進に関与すると考えられた(図右)。

【慢性炎症による消化器がん悪性化促進機構】 ゲノム研究の進展により、大腸がんの悪性化に関与するドライバー遺伝子変異が明らかにされているが、慢性炎症反応による悪性化誘導機構は未だ不明である。これまでの研究により、TGF- β シグナル遮断と炎症反応の相互作用により、上皮細胞の分化抑制と基底膜成分の分解のそれぞれが誘導されて、浸潤性大腸がんが発生することを明らかにした(Oshima *et al*, *Cancer Res*, 2015)。炎症をともなう浸潤がん組織では、腫瘍細胞で持続的に Stat3 が活性化しており、リン酸化 Stat3 の核内局在が認められたことから、Stat3 が炎症依存的ながん悪性化促進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、慢性炎症の誘導機構、および慢性炎症による発がん・悪性化機構を解明し、慢性炎症の制御によるがんの制御の実現を目指す。