

研究成果報告書の概要

講座等名	内科学第三講座	事業推進者名	長沼 誠
所属部門	がん部門		
分担研究課題	慢性炎症と発癌に関する病態解明と治療戦略		
キーワード	大腸がん 潰瘍性大腸炎 細胞外小胞		
講座内の本プロジェクト参加研究者数	5名		
研究組織	(本プロジェクトに参加する研究者、大学院生等のリストおよびそれぞれの役割) 長沼誠 研究総括 論文作成 福井寿朗 堀谷俊介 消化管がん発癌・進展・転移メカニズムの解析 富山尚 小林三四郎 消化器疾患の病態に關与する細胞外小胞の關与 浦上富生 CD4-dnTGFβ RII マウスを用いた大腸炎関連癌の新規マウスモデルの確立		
研究成果の概要	(令和元(2019)・令和2(2020)年度の研究成果について) 我々は内視鏡下切除検体を消化管がん発癌・進展・転移メカニズムの解析、大腸がん肺転移における細胞外小胞の關与に関する研究、慢性大腸炎関連大腸がんの平坦型腫瘍を作成するためのマウスモデルの作成、に関する研究をおこなってきた。		
	消化管がん発癌・進展・転移メカニズムの解析については、2019-2020年度にかけて、食道癌や大腸癌の内視鏡切除後臨床検体や大腸癌モデルマウスを用いた研究を行い、発癌・進展・転移メカニズムの解析や病変進展度のバイオマーカーとしての役割を明らかにしてきた。ヒト食道癌の癌幹細胞と発癌機構および進行大腸癌モデルマウスの作製と癌幹細胞との関係については2020年度に成果を論文として公表することができた(Horitani S, Fukui T et al. Dig Dis Sci. 2021 ;66:1862-1874. Tanimura T, Fukui T, et al Oncol Lett. 2021;21:7)。		
	消化器疾患の病態に關与する細胞外小胞の關与については、大腸癌肺転移における調節性T細胞の關与について研究を行なっている。細胞外小胞(extracellular vesicles; EVs)はあらゆる細胞から分泌される小胞であり、その由来となる細胞の細胞膜や細胞内蛋白質、核酸を内包する。EVsは受け手となる細胞に取り込まれ、その免疫学的変化をもたらし、生体内の恒常性の維持に關わるだけでなく、様々な疾患の病態に關与していることが知られている。2019年度は1型自己免疫性膵炎(1型AIP)患者の循環中のexosomeはアルコール性慢性膵炎、健常者と比べてmiR-21が高発現していること、膵組織での炎症細胞でmiR-21が高発現していることを解明し、論文および学会報告した(Tomiya T, et al. Pancreatol. 2020 Apr;20(3):318-324。また現在は、大腸癌肺転移モデルを用いて、癌細胞が放出するEVsのがん進行の抑制的効果について調節性T細胞の表面マーカーである、FOXP3、CD103を用いて検討を行なっている。		
	潰瘍性大腸炎において慢性炎症に伴い大腸がんが発生することが知られている。現現在大腸炎関連発癌のモデルマウスとしてはAOM/DSSマウスがよく知られており、研究でも広く使用されている。そのモデルマウスの癌は多くは隆起病変であることが多いがヒトの大腸炎関連発癌は平坦病変であることが多いと言われている。2019-2020年にかけて、ヒトの大腸炎関連発癌の型に近いモデルマウスの作成を行なっており、自然に炎症性腸疾患を発症する遺伝子改変マウスであるCD4-dnTGFβ RIIマウスに、遺伝毒性大腸発がん物質であるアゾキシメタン(AOM)の腹腔内単回投与を投与量や投与時期を変えて行い、大腸がんにおける肉眼的特徴の相違について検討を行なってきた。その結果、12週齢のCD4-dnTGFβ RIIマウスにAOMを15mg/kg/bodyで投与した群は投与10週後、20週後どちらも100%で癌が発生し、特に多発かつ平坦型の腫瘍病変が確認することができた。肉眼的には潰瘍性大腸炎関連大腸がんに類似したものと考えられた。それらの腫瘍は免疫組織化学染色でβカテニン、ki67、Sox9に対して陽性であったが、p53免疫組織化学染色は陽性を示さなかった。本成果は現在論文投稿準備中である。		