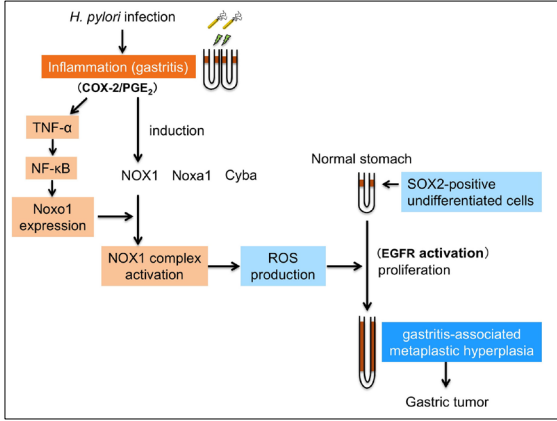


令和元年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究
研究課題		大腸がん転移再発における炎症性微小環境の役割
新規・継続の別		新規・継続
研究代表者	所属	金沢大学がん進展制御研究所
	職名・氏名	教授・大島 正伸
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	金沢大学がん進展制御研究所
	職名・氏名	准教授・大島 浩子
	所属	金沢大学がん進展制御研究所
	職名・氏名	助教・中山 瑞穂
	所属	金沢大学がん進展制御研究所
	職名・氏名	大学院生・森田 敦也
受け入れ教員	職名・氏名	教授・園下 将大
概要 (100～150 字程度)		マウスモデルおよびオルガノイドを用いた解析により、消化器発がんにおける炎症性微小環境について解析した。炎症反応により誘導する NOX1/ROS 経路は胃粘膜上皮の未分化性に関与することを明らかにした。また、Stat3 は正常腸上皮の修復に必須だが、Wnt 活性化した腫瘍細胞の生存には関与しない事を示した。
研究目的 (300 字程度)		胃がんや大腸がんなどの消化器がんの悪性化促進には、がん細胞におけるドライバー遺伝子変異の蓄積と、がん細胞周囲の微小環境からの作用の双方が重要に関わっている。これまでに、Wnt シグナルと微小環境における COX-2/PGE ₂ 経路の双方の活性化により胃がんを発生する Gan マウスモデルを作製した。また、大腸がんをモデルとして、Wnt 活性化、Kras 活性化、p53 変異を導入した腫瘍オルガノイドの脾臓移植による肝臓転移モデルを樹立した。本研究では、これらのモデルシステムを用いて、消化器がん悪性化における微小環境の役割について解明する。
研究内容・成果 (1000 字程度)		【胃がんモデルを用いた微小環境研究】 Gan マウス胃がん組織で発現上昇する遺伝子群から、胃がん細胞を用いた siRNA スクリーニングにより炎症反応依存的に胃がん促進に作用する候補因子として Noxo1 を同定した (Oshima et al, Oncogene, 2014)。Noxo1 は NOX1 複合体構成成分として、炎症反応依存的に活性酸素種 (ROS) 産生に関わる分子である。 Noxo1 を含む NOX1 複合体因子は胃炎組織でも発現上昇していることをマウスモデルおよびヒトデータベースより明らかにした。さらに、NOX 阻害薬である apocynin の投与実験および発現解析研究により、NOX1 活性化により胃がん細胞では SOX2 発現が上昇することを明らかにした。SOX2 は胃上皮幹細胞のマーカー因子であり、その発現上昇は胃がん細胞の未分化性維持に作用すると考えられた。 さらに、Noxo1 遺伝子欠損マウスを作製し、COX-2 発現により胃炎を発症する C2mE マウスとの交配実験を実施した結果、NOX1 依存的な ROS 産生の抑制により、炎症反応依存的な胃粘膜上皮の過形成病変の発生が顕著に阻害された。 以上の結果から、胃がん組織での炎症性微小環境は、NOX1/ROS 経路を活性化し、それに依存して胃粘膜上皮の未分化性が亢進して過形成病変を形成すると考えられた (次ページ図参照)。

	 Echizen et al, Oncogene 38: 4250-4263, 2019. 【大腸がんモデルを用いた微小環境研究】 マウスに X 線照射して腸管粘膜を傷害させると 1 週間以内に幹細胞増殖により粘膜は修復するが、Stat3 欠損マウスでは粘膜修復せず、炎症性微小環境は幹細胞生存に重要と考えられた。 また、Stat3 欠損マウスの腸管クリプトはオルガノイドを形成しないが、Apc と Stat3 双方の遺伝子を欠損させても腫瘍形成は抑制されず、腸管腫瘍細胞からはオルガノイドが形成された。すなわち、Wnt 活性化により腫瘍化した細胞では少なくとも Stat3 に依存した炎症性微小環境は発がんに関与していない可能性が考えられた。
成果	【学会報告】 1. Nakayama M, Sakai E, Oshima H, Tan P, Oshima M. p53-loss of heterozygosity with p53 gain-of-function mutation leads to cancer dormancy of intestinal tumors. 第 78 回日本癌学会学術総会, 京都, 2019 年 9 月 26 日 2. Oshima H, Maeda Y, Tsuji T, Oshima M. Regulation of Foxo3a localization in gastric cancer cells. 第 78 回日本癌学会学術総会, 京都, 2019 年 9 月 27 日 3. 大島正伸. 大腸がん発生と悪性化機構のモデル研究. 北海道大学遺伝子病制御研究所セミナー, 札幌, 2019 年 11 月 5 日 【論文発表】 1. Oshima H, Kok SY, Nakayama M, Murakami K, Voon DC, Kimura T, and Oshima M. Stat3 is indispensable for damage-induced crypt regeneration but not for Wnt-driven intestinal tumorigenesis. FASEB J, 33: 1873-1886, 2019. (IF=5.4) 2. Han TS, Voon DC, Oshima H, Nakayama M, Echizen K, Sakai E, Yong WE, Murakami K, Yu L, Ock CY, Jenkins BJ, Kim SJ, Yang HK, and Oshima M. Interleukin 1 upregulates microRNA-135b to promote inflammation-associated gastric carcinogenesis in mice. Gastroenterology, 156: 1140-1155, 2019. (IF=20.8) 3. Echizen K, Horiuchi K, Aoki Y, Yamada Y, Minamoto T, Oshima H, and Oshima M. NF-κB activation promotes gastric tumorigenesis through the expansion of SOX2-positive epithelial cells. Oncogene, 38: 4250-4263, 2019. (IF=6.6) 4. Takeda H, Kataoka S, Nakayama M, Ali MAE, Oshima H, Yamamoto D, Park JW, Takegami Y, An T, Jenkins NA, Copeland NG, and Oshima M. CRISPR-Cas9 mediated gene knockout in intestinal tumor organoids provides functional validation for colorectal cancer driver genes. Proc Natl Acad Sci USA, 116: 15635-15644, 2019. (IF=9.5) 【新聞報道】 なし