

腸癌では、主に肥満と発癌・炎症・抗癌剤・癒着形成の4つのテーマについて、研究を行っています。

1) 肥満と発癌

われわれは、肥満マウスにAOMを投与し、大腸癌を化学発生させるモデルを用い、炎症性サイトカインと腸内細菌の観点から肥満と発癌に関与するメカニズムの検討を行いました。まず、肥満マウスでは有意に腺腫の発生が増加し、肥満マウスの大腸粘膜ではKi-67の発現が亢進し、BrdUの取り込みが増加することを確認しました。サイトカインアレイでは、肥満マウスのIL-13分泌が亢進しており、その大腸粘膜におけるレセプターの過剰発現を認めました。また、オルガノイドにIL-13を添加すると絨毛形成が亢進し、IL-13が肥満関連大腸癌の1つの要因となることを示しました。また腸内細菌の検討では、両群間に特徴的な分布の差が見られ、腫瘍発現群はコントロール群に比べ、乳酸菌群、酪酸産生菌群、および *Akkermansia muciniphila* が少ない傾向を示しました。今後はさらに抗菌薬などによる腸内細菌叢の変化が、肥満マウスの発癌にどのような影響を与えるかなどさらなる検討を行う予定です。

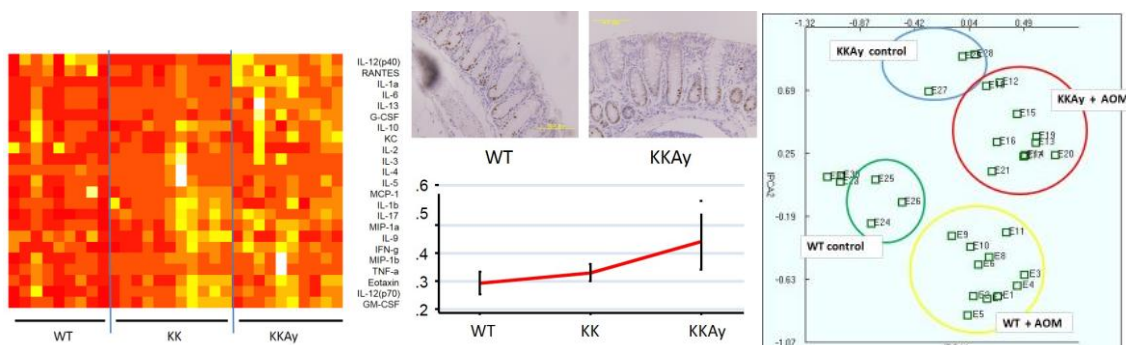


Fig. 1-1 サイトカインアレイ Fig.1-2 Ki67 Labeling Index

Fig. 1-3 IPCA (Interaction Principle Component Axes 解析

2) 炎症（潰瘍性大腸炎における新規増悪因子 surfactant protein D についての検討）

難治疾患である潰瘍性大腸炎(UC)の発症にはいくつかの遺伝子異常の関連が示唆されています。われわれは、surfactant protein D (SP-D)をコードする SFTPD 遺伝子の一塩基多型が UC 患者に多いという過去の網羅的解析の結果から、UC と SP-D の関連について検討しました。具体的には、デキストラン硫酸ナトリウム溶液(DSS)による大腸炎モデルマウス(DSS 群)を作成し、その血中 SP-D レベルを計測したところ、コントロール群 (control 群)と比較し有意に高いことを明らかにしました($p=0.02$)。また、SP-D ノックアウトマウスを用いて DSS による大腸炎モデルを作成したところ(SP-D-KO DSS 群)、通常マウスによる DSS 群と比較し、大腸炎の臨床的および肉眼的重症度スコアは有意に低く($p<0.01$)、また、大腸における MPO 活性や IL-6 も、低い傾向を認めました(ともに $p=0.08$)。今後さらに、臨床検体などでの検討も追加していく予定です。

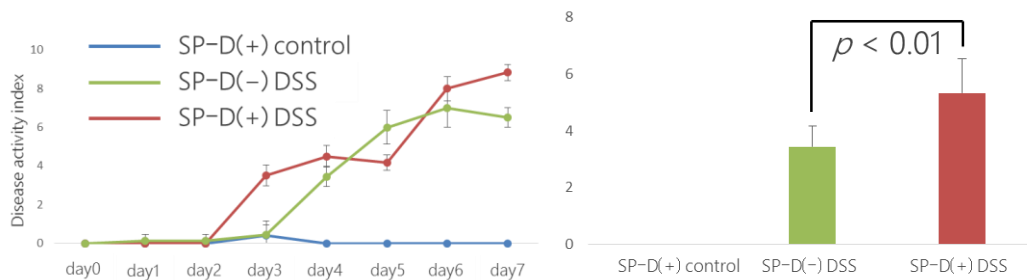


Fig. 2 大腸炎の程度の評価 (左:DAI, 右:Macroscopic Score)

3) 抗癌剤耐性 (HSP27 を標的とした、大腸癌に対する新規治療法の開発)

Heat Shock Protein (Hsp) 27 は、低分子のシャペロン蛋白質で、種々のストレスに対応し産生され細胞を防御する機能を有しています。この Hsp27 に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドである **apatorsen** は膀胱癌や前立腺癌において抗腫瘍効果が報告されています。そこで我々は、これまでの実験結果を踏まえ、**apatorsen** による HSP27 抑制が大腸癌に対する 5-FU の感受性を増強することを明らかにしました。具体的には、ヒト大腸癌細胞株 SW480 に、**apatorsen** を 48 時間暴露すると、濃度依存性に Hsp27 レベルは抑制され(p=0.03)、5-FU に対する感受性も増強されました。また、SCID マウスを用いた腫瘍片皮下移植モデルでの検討においても、コントロール群と比較し、**Apatorsen** 群は 5-FU による抗腫瘍効果が有意に増強されました。つまり、大腸癌化学療法において、Hsp27 を標的とする **apatorsen** による新規治療は非常に有望と考えられ、現在更なる機能解析を行っています。

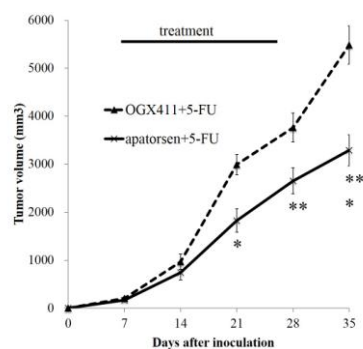


Fig. 3 Apatrsen による腫瘍抑制効果

4) 癒着形成

肥満は癒着を促進し、スタチンは癒着を低減するという報告があり、肥満と癒着の関係に注目が集まっています。われわれは **ischemic buttons model** という腹膜の局所的な虚血部位を作成する方法で、術後腹腔内癒着を人工的に形成する方法を確立し、癒着の定量的評価を行うことに成功しました。術後 7 日目の癒着形成頻度は、野生型マウスで $73 \pm 10(\%)$ 、肥満マウスで $96 \pm 7(\%)$ であり、肥満型で有意に癒着形成頻度が多いという結果を得ました ($p < 0.01$)。次に、スタチン投与を行ったところ、癒着形成頻度はスタチン投与群 $60 \pm 16(\%)$ 、対照群 $76 \pm 20(\%)$ であり、癒着軽減の傾向を認めました ($p = 0.07$)。

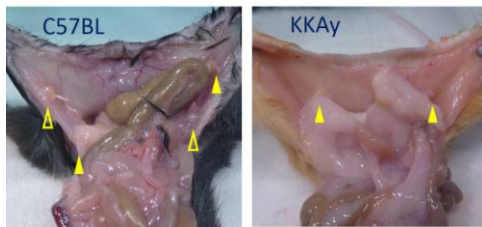


Fig. 4-1 腹腔内癒着モデル

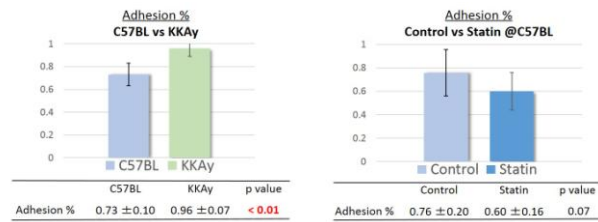


Fig. 4-2 癒着スコアの比較