

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：14501
研究種目：若手研究
研究期間：2018～2019
課題番号：18K15750
研究課題名（和文）高脂肪食が胃MALTリンパ腫の発生進展に与える影響とその機構の解明

研究課題名（英文）The influence of dietary fat intake on MALT lymphoma

研究代表者
渡邊 大輔（WATANABE, DAISUKE）

神戸大学・医学研究科・医学研究員

研究者番号：40595609
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、肥満に伴う高レプチン血症（分子量16kDaのアディポサイトカイン）と、胃MALTリンパ腫の発生・進展について、細胞培養実験と生体モデルを用いて検討した。細胞培養実験では、レプチンを介したシグナルがリンパ腫増悪を誘導する所見が示され、胃MALTリンパ腫を模倣する生体モデルでは、高脂肪食が胃MALTリンパ腫の増悪に繋がることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに、**がん**と**肥満**の関連に関する報告は多く存在するが、生体モデルを用いて、胃MALTリンパ腫と肥満の関連を調べた研究はない。本研究によって、肥満に伴う高レプチン血症が、胃MALTリンパ腫の増悪に繋がることが示すことで、脂肪食制限等の食事への介入が胃MALTリンパ腫の進展抑制に繋がる可能性があること、レプチンシグナルの遮断が胃MALTリンパ腫の新規治療開発に繋がる可能性があることを示した。

研究成果の概要（英文）：In this stud, we examined about the relation between hyperleptinemia accompanied by obesity and MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lymphoma by using cell culture experiments and in vivo experiments. In these experiments, we showed that the leptin signals induced upregulation of INF- γ and Ob-R expression in lymphoma cell line, which leads MALT lymphoma progression. In addition, we showed that fat food directly increased the number of MALT lymphoma like structure in the stomach in the experimental mouse model. These results indicate that fat food is risk for MALT lymphoma progression, and therefore, intervention to dietary habit such as fat restriction or to the related signaling might be useful for its treatment.

研究分野：消化器内科

キーワード：Helicobacter suis 胃MALTリンパ腫 高脂肪食

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

一般に、肥満においては高レプチン血症が誘導されることが知られる。レプチンは、分子量 16kDa のアディポサイトカインの一つで、主に脂肪細胞から分泌され、レプチン受容体(ObR)と結合することで、多くの生理学的作用を発揮する。

その多様な生理活性の中で、レプチンシグナルは、がんの発生・進展に対しても、影響することが知られており、これまでに、高脂肪食の摂食による血中レプチンの上昇が、JAK/STAT3 シグナルを増強し、がんの発生・進展が促されることが示されている。

我々の研究室では、これまで、*Helicobacter suis* (*H. suis*) 感染による胃 MALT リンパ腫モデルを用いて、多くの知見を発信してきた。中でも、胃 MALT リンパ腫の発生・進展において、B 細胞から産生される IFN- γ が、腫瘍発生進展に決定的な役割を果たすことは、胃 MALT リンパ腫の病態形成において重要な知見である。

一方で、過去の報告において、レプチンによりリンパ球を刺激すると、INF- γ の産生が過剰に誘導され、さらに細胞増殖が促されることが、報告されている。そこで、上述の INF- γ と胃 MALT リンパ腫の関わりを考慮すると、胃 MALT リンパ腫では、高脂肪食を介した高レプチン血症が、その発生・進展に決定的な影響を与えることが予想される。

2. 研究の目的

これまでに、肥満・高脂肪食と胃 MALT リンパ腫の関連に関する報告はない。高脂肪食の摂食に伴う肥満は、健康リスクを増大させることが知られており、また、胃 MALT リンパ腫においても、その発生・進展に大きく影響することが予想される。本研究では、高脂肪食の摂食に伴う高レプチン血症が、胃 MALT リンパ腫の発生進展に影響を与えるかを検証し、加えてその進展メカニズムを解明することを研究の目的とした。本研究の完遂により、食事の介入による胃 MALT リンパ腫の進展抑制、及び、レプチンシグナルの遮断による新規治療の探索が可能となる可能性がある。

3. 研究の方法

1) レプチン刺激によるリンパ腫からの IFN- γ 産生の誘導、及び、Ob-R の発現に関する検討

B 細胞性悪性リンパ腫細胞株(Toledo)を、ヒト組み換え体レプチンを添加した培養液で培養し、培養開始から 24 時間及び 48 時間後に、IFN- γ ・Ob-R(レプチン受容体)の発現量をリアルタイム PCR 法で評価した。さらに、培養上清中の IFN- γ 量を、ELISA 法を用いて定量的に評価した。

2) *H. suis* 感染による胃 MALT リンパ腫マウスモデルを用いた、胃 MALT リンパ腫の形成・進展に対する高脂肪食の摂食の影響の評価

H. suis 感染マウスから胃を採取し、胃粘膜ホモジネート液を作製した。作製した胃粘膜ホモジネート液を C57BL/6J マウスに経口投与した。経口投与後、高脂肪飼料でマウスを飼育した後、胃に発生した胃 MALT リンパ腫様病変の病理学的評価を行った。さらに、胃を採取し、IFN- γ ・Ob-R の発現を評価した。

3) レプチンシグナル経路の遮断が胃 MALT リンパ腫の発生・進展に与える影響の評価

2)と同様の手法にて、胃粘膜ホモジネート液を作製し、ob/ob マウス(レプチン変異マウス)、及び、db/db マウス(レプチン受容体変異マウス)に、作製した胃粘膜ホモジネート液を経口投与した。その後、通常の固形飼料で飼育した後、胃に発生した胃 MALT リンパ腫様病変の病理学的評価を行った。

4. 研究成果

1) レプチン刺激によるリンパ腫からの IFN- γ 産生の誘導、及び、Ob-R の発現に関する検討

ヒト組み換え体レプチン 100ng/ml を添加した培養液で、悪性リンパ腫細胞株を培養し、24 時間後、48 時間後の IFN- γ 発現量をリアルタイム PCR で評価したところ、対照群と比較して、IFN- γ の発現量の経時的な増加を認めた。また Ob-R の発現も同様に、24 時間後、48 時間後において、経時的に発現量が増加した。さらに培養上清中の IFN- γ 量を ELISA 法で評価したところ、同様に経時的な IFN- γ の増加を認めた。

以上より、リンパ腫においては、レプチンによるレプチンシグナルの増強が、リンパ腫細胞の

レプチン受容体の発現を促すこと、また、腫瘍細胞からの IFN- γ の産生を促すことが示された。

2) *H. suis* 感染による胃 MALT リンパ腫マウスモデルを用いた、胃 MALT リンパ腫の形成・進展に対する高脂肪食の摂食の影響の評価

検討 2)においては、高脂肪飼料で飼育した *H. suis* 感染胃 MALT リンパ腫モデルマウスに発生したリンパ腫様病変について検討した。その結果、単位腸管長当たりのリンパ腫様病変の数は、通常の固形飼料で飼育した *H. suis* 感染胃 MALT リンパ腫モデルマウスと比較して、有意差をもって多く認められた。さらに、リンパ腫様病変の長径は、通常の固形飼料で飼育した同モデルと比較して、有意差をもって、長かった。

また胃におけるレプチン・Ob-R の発現量をリアルタイム PCR で評価したところ、高脂肪飼料で飼育した *H. suis* 感染胃 MALT リンパ腫モデルマウスでは、通常の固形飼料で飼育した *H. suis* 感染胃 MALT リンパ腫モデルマウスと比較して、レプチン・Ob-R の発現量のいずれにおいても、有意差をもって高かった。

以上より、高脂肪食の摂食に伴う高レプチン血症は、胃 MALT リンパ腫の増殖を促す働きをする INF- γ の産生が、胃内において促されていることが示され、また、高レプチン血症に伴う Ob-R の発現が亢進することによって、生体内で、レプチンシグナルがさらに増強されていることが示された。本結果により、高脂肪食の摂食は、胃 MALT リンパ腫の増悪に繋がること、生体モデルで示された。

3) レプチンシグナル経路の遮断が胃 MALT リンパ腫の発生・進展に与える影響の評価

レプチンシグナルの遮断が、胃 MALT リンパ腫の発生・進展に与える影響を評価するために、レプチンシグナルを欠いたマウスモデル (ob/ob マウス、及び、db/db マウス) を用いて、*H. suis* 感染胃 MALT リンパ腫モデルを作製し、リンパ腫様病変の形成に関する評価を行ったが、ob/ob マウス、及び、db/db マウスの両モデルにおいて、野生型マウスと比較して、レプチンシグナルの遮断に伴う腫瘍形成の抑制の効果を検出しなかった。

本課題では、生体モデルにおいて、高脂肪食の摂食が、胃 MALT リンパ腫の腫瘍発生・進展に影響することを示すことが出来たが、レプチンシグナルの遮断が、胃 MALT リンパ腫の抑制に繋がることを示すことが出来なかった。ただし、遺伝子変異マウスを用いた検討においては、実験群及び対照群におけるマウスでのレプチンの分泌量が、高脂肪食を摂食していないため、基礎値であることが予想され、高脂肪食を摂食させた上で、腫瘍形成を評価することで、レプチンシグナル遮断の効果を評価できる可能性がある。

本課題においては、今後、検討を継続していくとともに、成果をまとめたうえで、結果を発信していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----