

平成 22 年 4 月 15 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2009

課題番号：19590741

研究課題名 (和文) IL-6 trans-signal の抑制による colitic cancer の予防

研究課題名 (英文) Prevention of colitic cancer by IL-6 trans-signaling inhibitors

研究代表者

光山 慶一 (MITSUYAMA KEICHI)

久留米大学 医学部 准教授

研究者番号：20200066

研究成果の概要 (和文)：

近年、炎症性腸疾患を母地とした大腸癌(colitic cancer)の発生が問題となっているが、従来の炎症性腸疾患治療薬には十分な発癌予防効果のあるものは報告されていない。本研究では、マウス colitic cancer モデルに対して IL-6 trans-signaling 抑制剤を投与し、その有用性を検討した。まず、マウスに 3%デキストラン硫酸(DSS)を長期投与して colitic cancer モデルを作製し、大腸組織での IL-6, IL-6R, gp130, STAT3, ADAM17 発現を免疫染色、flow cytometry、Western blot により検討した。その結果、colitic cancer モデルの大腸粘膜では IL-6 trans-signaling の活性化が顕著であることが判明した。つぎに本モデルに対して IL-6 trans-signaling 抑制剤である可溶性 gp130-Fc (10, 100, 500 µg/mouse)を投与し、その有効性を検討した。本モデルに可溶性 gp130-Fc を予防的投与すると、投与量に依存して colitic cancer の発生が抑制された。これらの結果により、colitic cancer では IL-6 trans-signaling の活性化がみられ、可溶性 gp130-Fc は colitic cancer の発癌予防効果を有することが示された。

研究成果の概要 (英文)：

Colitic cancer is a large bowel cancer that occurs in a long-standing inflammatory bowel disease. The role of the IL-6/STAT3 pathway in the development of colitic cancer has not been fully understood. This study was conducted to investigate whether IL-6 trans-signaling contributes to the development of colitic cancer. Chronic colitis was induced by dextran sodium sulfate (DSS) to BALB/c mice. Colitic cancer was induced by additional DSS treatment to colitis-affected mice. IL-6 expression increased in the colon of colitis- and colitic cancer-affected mice, and this expression was restricted to lamina propria-macrophages. Both IL-6R and TACE expressions increased in macrophages in colitis tissue, and soluble IL6R was increased in these tissues. In contrast, IL-6R generation was reduced in the colonic epithelial cells in colitis- and colitic cancer-mice and was associated with increased expression of gp130 and phospho-STAT3. It should be noted that pre-treatment of soluble gp130Fc significantly reduced the tumorigenesis in the colon. IL-6 trans-signaling in epithelial cells, induced by macrophage-derived IL-6/soluble IL-6R, plays a crucial role in the development of colitic cancer. Soluble gp130Fc may be effective for the prevention of colitic cancer.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学(細目番号 7202)

キーワード：炎症性腸疾患; colitic cancer; IL-6 trans-signaling; STAT3; 可溶性 gp130-Fc

1. 研究開始当初の背景

近年、IBD を母地とした大腸癌(colitic cancer)の発生が問題となっているが、従来の IBD 治療薬には十分な発癌予防効果のあるものは報告されていない。

2. 研究の目的

本研究では、マウス colitic cancer モデルに対して IL-6 trans-signaling 抑制剤を投与し、その有用性を検討した。

3. 研究の方法

マウスに 3%DSS を長期投与して colitic cancer モデルを作製し、大腸組織での IL-6, IL-6R, gp130, STAT3, ADAM17 発現を免疫染色、flow cytometry、Western blot により検討した。つぎに本モデルに対して sgp130-Fc (10, 100, 500 µg/mouse)を投与し、その有効性を検討した。

4. 研究成果

colitic cancer モデルの大腸粘膜では IL-6 trans-signaling の活性化がみられた。本モデルに sgp130-Fc を予防的投与すると、大腸癌の発生が抑制された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

1) Matsumoto S, Hara T, Nagaoka M, Mike A, Mitsuyama K, Sako T, Yamamoto M, Kado S, Takada T. A component of

polysaccharide peptidoglycan complex on Lactobacillus induced an improvement of murine model of inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer. *Immunology*. 2010, in press

2) Matsumoto S, Hara T, Mitsuyama K, Yamamoto M, Tsuruta O, Sata M, Scheller J, Rose-John S, Kado S, Takada T. Essential Roles of IL-6 Trans-Signaling in Colonic Epithelial Cells, Induced by the IL-6/Soluble-IL-6 Receptor Derived from Lamina Propria Macrophages, on the Development of Colitis-Associated Premalignant Cancer in a Murine Model. *J Immunol*. 2010 ;184(3):1543-51.

3) Rose-John S, Mitsuyama K, Matsumoto S, Thaiss WM, Scheller J. Interleukin-6 trans-signaling and colonic cancer associated with inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Des*. 2009;15(18):2095-103.

4) Mitsuyama K, Matsumoto S, Masuda J, Yamasakii H, Kuwaki K, Takedatsu H, Sata M. Therapeutic strategies for targeting the IL-6/STAT3 cytokine signaling pathway in inflammatory bowel disease. *Anticancer Res.* 2007;27(6A):3749-56.

[学会発表] (計9件)

1) 腸内細菌による大腸粘膜樹状細胞の TNF  $\alpha$  converting enzyme (TACE) の発現誘導と TCR  $\beta$  /p53 二重欠損マウスにおける大腸発癌の関連性. Mayuko Yamamoto, Satoshi Matsumoto, Keiichi Mitsuyama, Masanobu Nanno. 第39回日本免疫学会総会・学術集会. 2009. 12. 2. -4. 大阪

2) IL6 トランスシグナリングを介した大腸発癌過程における粘膜マクロファージの重要性. Satoshi Matsumoto, Mayuko Yamamoto, Keiichi Mitsuyama, Stefan Rose-John. 第38回日本免疫学会総会・学術集会. 2008. 12. 1-3. 京都

3) Colitis-associated cancer 発症過程における IL6 トランスシグナリングの重要性と粘膜マクロファージ. 松本 敏、光山慶一、山本真悠子. JDDW (第50回日本消化器病学会大会). 2008. 10. 1-4. 東京

4) L. casei シロタ株の抗炎症作用を利用したマウス colitis-associated-cancer 抑制効果の解析. 山本真悠子、光山慶一、松本 敏. 第94回日本消化器病学会総会. 2008. 5. 8-10. 福岡

5) Probiotic Lactobacillus for the experimental treatment of intestinal . Keiichi Mitsuyama, Satoshi Matsumoto. International Conference on Food Factors for Health Promotion 2007. 2007/11/27-12/1. Kyoto, Japan

6) Colitis-associated cancer 発症における IL-6 トランスシグナリングの関与 / Roles of IL-6 transsignaling on the pathogenesis of colitis-associated cancer. 山本真悠子、光山慶一、松本 敏. 第37回日本免疫学会総会・学術集会. 2007/11/20-22. 東京

7) Colitis-associated-cancer (CAC) モデルの粘膜免疫応答の解析. 松本 敏、光山慶一、梅崎良則. JDDW (第74回日本消化器内視鏡学会総会、第49回日本消化器病学会大会 合同). 2007/10/18-21. 神戸

8) マウス colitis-associated-cancer (CAC) モデルの免疫応答と L. casei シロタ株の抗炎症効果を利用した CAC 抑制効果の解析. 松本 敏、原妙子、長岡正人、光山慶一、須田一恵、島龍一郎、今岡明美、瀬戸山裕美、梅崎良則. 第11回腸内細菌学会. 2007/6/14-15. 東京

9) IL-6 trans-signaling を標的とした SAMP1/Yit 腸炎の治療. 光山慶一、松本 敏、増田淳也、桑本光太郎、山崎 博、佐田通夫. 第93回日本消化器病学会総会. 2007/4/19-21. 青森

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

光山 慶一 (MITSUYAMA KEICHI)  
久留米大学 医学部 准教授  
研究者番号：20200066

(2) 研究分担者

鶴田 修 (TSURUTA OSAMU)

久留米大学 医学部 教授  
研究者番号：60197770

桑木 光太郎 (KUWAKI KOTARO)  
久留米大学 医学部 助教  
研究者番号：60425171

(3) 連携研究者

研究者番号：