

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18104

研究課題名(和文)線溶系からみた大腸癌と炎症の関連性の解明

研究課題名(英文)Fibrinolytic factors supports inflammation-induced colorectal carcinogenesis

研究代表者

宗像 慎也(Munakata, Shinya)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：50758761

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)：潰瘍性大腸炎の癌化モデルマウスDSS/AOMを用いた研究で、繊維素溶解系の阻害薬プラスミン阻害薬によって癌化の抑制につながった。これはMMP familyのectodomain sheddingを通じた活性を抑制するばかりか細胞外マトリックスを分解を抑制することで腫瘍随伴マクロファージの浸潤を抑えていることにもつながった。このマクロファージが産生するEGFもさらにectodomain sheddingを抑えることによって腫瘍の増大を抑えており、様々な側面で腫瘍増殖能を抑制していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在はマウスモデルでの制御であるが、今後、プラスミン阻害剤は安価な薬剤であるため、高騰する抗がん剤に加え、医療費抑制での貢献度も高い。全ては臨床試験の結果によるが、今後繊維素溶解系を用いた臨床試験での上乗せ効果を検証していきたい。

研究成果の概要(英文)：In a study using DSS / AOM, a mouse model of canceration of ulcerative colitis, a fibrinolytic inhibitor, plasmin inhibitor, led to suppression of canceration. This not only suppressed the activity of the MMP family through ectodomain shedding, but also suppressed the infiltration of tumor-associated macrophages by suppressing the degradation of the extracellular matrix. The EGF produced by this macrophage also suppressed the growth of the tumor by suppressing the ectodomain shedding, and suppressed the tumor growth ability in various aspects.

研究分野：大腸癌

キーワード：潰瘍性大腸炎 大腸癌 繊維素溶解系

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

大腸癌は近年、増加傾向にあり、発癌の過程を理解し、予防することで医療費の抑制にもつながる命題である。これまでにバイアスピリンが大腸ポリープの発生を抑制するとの報告 (Sandler, NEJM, 2003) や、セレコキシブ (COX-2 阻害薬) が予防に一躍担うことが示された (Arber, MEJM, 2005) が、出血や心疾患などの合併症のリスクがあり、現在臨床応用はなされていない。そこでこれまでにわれわれは、潰瘍性大腸炎モデルマウス、Dextran Sodium Sulfate (DSS) 誘導性腸炎や trinitrobenzene sulphonic acid 誘導性腸炎ないし CD40 誘導性腸炎モデルにおいて、線維素溶解系の代表であるプラスミンを抑制することで、腸炎の炎症改善を認めたことを報告した (Munakata, Gastroenterology, 2015)。さらにこのプラスミンを活性される urokinase type plasminogen activator (uPA) が骨髄由来細胞によって供給されることを示し、プラスミンは細胞外マトリックスの分解を担当する Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) を活性化し、骨髄由来炎症細胞が組織に動員され、骨髄由来細胞上にある Tumor Necrosis Factor (TNF) を ectodomain shedding し、TNF の産生に関与していることを示してきた。

2. 研究の目的

本研究では、発がんの機序解明のため、マクロファージと腫瘍細胞との関連性に焦点を当て、tPA、プラスミンとの関連性をマウス実験を通じ、ヒトの組織検体を用い ELISA、免疫染色、PCR、FACS、細胞実験などで解明することを目的とする。本研究により、
線維素溶解系を抑制する大腸がん抑制効果をはじめて同定できる。
EGFを産生するマクロファージの動員抑制効果を証明できる。
大腸がんの予防治療にむけた基盤知見となる、といった成果が得られる。

3. 研究の方法

C57BL/6 マウスに AOM/DSS で大腸癌を誘発し、現在の潰瘍性大腸炎の治療薬メサラジン (Me) に比べさらに線溶系阻害 (TA, YO-2) により癌抑制効果を示し、その検体で腸管組織における骨髄由来細胞、リンパ球の浸潤の同定のため、免疫染色を行い、各種線溶系因子やプロテアーゼ (tPA、uPA、PAI-1、MMP-2,3,9,13,ADAM17) と受容体 (LRP-1, Annexin A2) の局在を、免疫組織学的検索や in situ hybridization を行った。線溶系と炎症細胞との関連性を各種遺伝子欠損マウス (tPA、Plasminogen, MMP-9, PAI-1, ADAM17) などを用いて腫瘍形成との関連性を検討した。その炎症細胞が関与し、腫瘍増殖因子である EGF, TNF, TGF など免疫組織学的検索や in situ hybridization や細胞を採取し、FACS を行った。さら骨髄由来細胞についてはクロドロン酸によるマクロファージ欠損試験を行った。

4. 研究成果

同モデルにおいて発がんの抑制を認めた。中にはマクロファージの浸潤が見られ、クロドロ

ン酸により腫瘍抑制効果が見られた。よって線溶系阻害剤ではマクロファージ関与の腫瘍増殖能を抑制したことになる。また MMP family の ectodomain shedding を抑えることによってこれらの炎症細胞の浸潤を制御したばかりか、マクロファージの産生する EGF が関与していることが判明した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Munakata Shinya, Ueyama Takae, Ishihara Haruna, Komiyama Hiromitsu, Tsukamoto Ryoichi, Kawai Masaya, Takahashi Makoto, Kojima Yutaka, Tomiki Yuichi, Sakamoto Kazuhiro	4. 巻 52
2. 論文標題 Angiopoietin-2 as a Prognostic Factor in Patients with Incurable Stage IV Colorectal Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastrointestinal Cancer	6. 最初と最後の頁 237 ~ 242
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12029-020-00392-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuchiya Yuki, Munakata Shinya, Tsukamoto Ryoichi, Okazawa Yu, Mizukoshi Kosuke, Sugimoto Kiiichi, Takahashi Makoto, Tomiki Yutaka Kojima Yuichi, Sakamoto Kazuhiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Creatine kinase elevation after robotic surgery for rectal cancer due to a prolonged lithotomy position	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12893-020-00771-2	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Munakata S	4. 巻 -
2. 論文標題 Angiopoietin-2 as a Prognostic Factor in Patients with Incurable Stage IV Colorectal Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastrointest Cancer.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12029-020-00392-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宗像慎也
2. 発表標題 新規開閉型人工肛門装具の開発
3. 学会等名 日本外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宗像慎也
2. 発表標題 Impact of left colonic artery preservation on anastomotic leakage in laparoscopic sigmoid resection for sigmoid colon cancer
3. 学会等名 日本内視鏡外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宗像慎也
2. 発表標題 線維素溶解系からみたColitic cancer増殖機構の解明
3. 学会等名 日本消化器病学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宗像慎也
2. 発表標題 Proteolytic niche
3. 学会等名 日本外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宗像慎也
2. 発表標題 回腸ろう造設におけるHigh outputの腸内細菌そのの解析
3. 学会等名 日本消化器外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宗像慎也
2. 発表標題 線維素溶解系からみたColitic cancer増殖機構の解明
3. 学会等名 日本大腸肛門病学会
4. 発表年 2019年

〔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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関