

## 自己評価報告書

平成 23 年 5 月 30 日現在

機関番号：82402

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2008～2011

課題番号：20390042

研究課題名 (和文) 芳香族炭化水素受容体による大腸がん抑制機能

研究課題名 (英文) AhR plays a role in suppression of intestinal carcinogenesis.

研究代表者 川尻 要 埼玉県立がんセンター・臨床腫瘍研究所 専門員  
(KAWAJIRI KANAME)

研究者番号：50142112

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・環境系薬学

キーワード：遺伝子、環境、癌、シグナル伝達、炎症

## 1. 研究計画の概要

本研究は新たに発見した芳香族炭化水素受容体 (AhR) による大腸がん抑制機能について、従来のAPC依存的な分解系とは異なるナチュラルリガンド依存的AhR E3 ユビキチンリガーゼ活性による $\beta$ -カテニン分解によることを提唱し、これを確立するものである。具体的には以下を検討する。

- (1) AhRとAPCの関連性の解析
- (2) ASC・AhR二重遺伝子変異マウスによる発がんとの関係
- (3) なぜAhR遺伝子欠損マウスは盲腸に発がんするか？
- (4) AhRのヒトの大腸がん (盲腸がん) における役割

それぞれの具体的な研究計画に沿って二重遺伝子欠損マウス及び無菌マウスによる個体レベルでの研究、大腸がん培養細胞レベルでの研究、及びヒト大腸がん臨床検体を用いての研究を計画し、総合的な観点より AhR E3 ユビキチンリガーゼと腸内細菌・炎症との相互作用による発がんとその抑制についての研究を進展させる。

## 2. 研究の進捗状況

芳香族炭化水素受容体 (AhR と省略) はリガンド依存的な転写因子として転写反応を促進し、リガンド依存的な E3 ユビキチンリ

ガーゼとして蛋白質を分解することにより、特定の蛋白質の細胞内レベルを調節している。従来、AhR は、ダイオキシンや発がん物質ベンゾピレンなどを外来性リガンドとして結合することにより、奇形や発がんを引き起こすことが知られていたが、本研究によって、大腸 (盲腸部) がん抑制機能を有することが見出された。

(1) AhRによる大腸がん抑制の中心的な分子機構は E3 ユビキチンリガーゼ活性によるリガンド依存的な $\beta$ -カテニンの分解であることを分子レベルで証明した。トリプトファンやアブラナ科野菜成分であるグルコシノレートが腸内細菌の存在下で代謝され、その代謝産物であるインドール誘導体が内因性リガンドとして AhR を活性化し、 $\beta$ -カテニンの分解を促進する。AhR 経路による $\beta$ -カテニン分解は、従来の APC 経路による分解とは独立的に、しかも協調的に発がんを抑制している。

遺伝子異常により APC 経路が働かないため腸にがんを多発するマウス (Min マウス) を、インドール誘導体を含む飼料で飼育したところ、発がんが抑制され、 $\beta$ -カテニンの分解が促進された。従って、自然界に存在する AhR リガンドや化学的に設計された AhR の働きを促進する物質により、大腸がんの発生を効果的に予防できる可能性が示唆された。

(2) AhR は caspase-1 活性化を抑制している Pai-2 の発現誘導や、Treg 細胞分化を促進することなどにより炎症を抑制しており、AhR KO マウスは炎症が亢進していることが知られている。そこで発がんとの関係を明らかにするために、無菌 AhR KO マウス及び ASC・AhR 二重遺伝子変異マウスを作成して発がん実験を行った。これらのマウスでは炎症が低下しており、SPF AhR KO マウスでの発がんに比べて、有意にその発がんが抑制されていることを見出した。また、発がんの抑制は、caspase-1 の阻害剤や JAK の阻害剤投与でも観察されており、AhR KO マウスでの盲腸部での発がんには炎症が強い促進効果を示していることが明らかになった。さらに盲腸部においては特異的に STAT3 の活性化が確認され、発がん部位の特異性との関連で興味深い。同時に、ASC による caspase-1 活性化による炎症亢進は Min マウスにおいても発がんを促進しており、炎症に関連したヒト腸がんへの発展が重要である。

### 3. 現在までの達成度

本研究課題の達成度は②おおむね順調に進展していると自己評価している。その根拠として計画(1)は[Pro. Natl. Acad. Sci. U S A., 106, 13481-13486 (2009)]に論文発表し、(2)については研究結果をすでに得ており、論文を近日中に投稿予定である。

### 4. 今後の研究の推進方策

(3)については今後、腸内細菌と AhR KO マウスとの相互作用の解析の視点から研究を進展させる計画を進めている。なぜ特異的に盲腸の回盲部に発がんするかについては AhR による Th17/Treg 細胞分化調節と腸内細菌の Colonization, T 細胞分化との関連性との関係で追求したい。また、(4)AhR のヒト大腸がんにおける役割については重要な研究テーマであり、現在までのところ、大腸がんでは AhR 発現が低下しており、それはメチル化によるものではないことが確認しているが、詳細は今後の検討課題である。また、発がんメカニズムに干渉して発がんを抑制する物質の探索を推進することにより、発がん予防・

発症遅延への発展が展望される。

### 5. 代表的な研究成果

(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 Ohtake, F., Fujii-Kuriyama, Y., Kawajiri, K., Kato, S. Cross-talk of dioxin and estrogen receptor signals through the ubiquitin system. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* (Review) (2011) (in press) (査読有)
- ② Ikuta, T., Ohba, M., Zouboulis, CC., Fujii-Kuriyama, Y., Kawajiri, K. B lymphocyte-induced maturation protein 1 is a novel target gene of aryl hydrocarbon receptor. *J. Dermatol. Sci.* **58** 211-216 (2010) (査読有)
- ③ Fujii-Kuriyama, Y., Kawajiri, K. Molecular mechanisms of the physiological functions of the aryl hydrocarbon (dioxin) receptor, a multifunctional regulator that senses and responds to environmental stimuli. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* **86**, 40-53 (2010) (査読有)
- ④ Sekine, H., Mimura, I., Oshima, M., Okawa, H., Kanno, J., Igarashi, K., Gonzalez, F.J., Ikuta, T., Kawajiri, K., and Fujii-Kuriyama, Y. Hypersensitivity of aryl hydrocarbon receptor-deficient mice to lipopolysaccharide-induced septic shock. *Mol Cell. Biol.* **29**, 6391-6400 (2009) (査読有)
- ⑤ Kawajiri, K., Kobayashi, Y., Ohtake, F., Ikuta, T., Matsusihima, Y., Mumura, J., Petterson, S., Pollenz, R.S., Sakaki, T., Hirokawa, T., Kurosumi, M., Poellinger, L., Kato, S., and Fujii-Kuriyama, Y. Aryl hydrocarbon receptor suppresses intestinal carcinogenesis in Apc<sup>Min/+</sup> mice with natural ligands. *Proc. Natl. Acad. Sci.*

- USA. 106, 13481-13486 (2009) (査読有)
- ⑥ Ikuta, T., Namiki, T. Fujii-Kuriyama, Y. and Kawajiri, K. AhR protein trafficking and function in the skin. *Biochem. Pharmacol.* 77, 588-596 (2009) (査読有)

[学会発表] (計5件)

- ① Kawajiri, Kaname: AhR plays a role in suppression of intestinal carcinogenesis. The 15<sup>th</sup> Charles Heidelberger International Symposium in Cancer Research. (2010. 1. Phitsanulok, Thailand)
- ② 川尻 要: AhRによる大腸がん抑制機構. 第2回博多シンポジウム「内・外環境と生物応答」(2009. 10. 福岡)
- ③ Kawajiri, Kaname: AhR plays a role in suppression of intestinal carcinogenesis. HORIBA International Conference / CDBIM Symposium, The University of Tokyo. (2009. 10. 東京)
- ④ 生田統悟, 大場 基, 川尻 要: Ahレセプター (AhR) リガンドによる Blimpp1 mRNA の誘導. 第31回日本分子生物学会年会、第81回日本生化学会大会合同大会, 2008年12月(神戸)
- ⑤ 川尻 要: Aryl hydrocarbon Receptor (AhR) の大腸がん抑制機能について. 第14回日本家族性腫瘍学会学術集会・シンポジウム, 2008年6月(東京)

[図書] (計2件)

- ① Fujii-Kuriyama, Y. & Kawajiri, K. Regulation of AhR activity by the AhR Repressor (AhRR). in *The AH Receptor in Biology and Toxicology*, (ed.) R. Pohjanvirta, John Wiley & Sons, Inc. (2011)
- ② Fujii-Kuriyama, Y. Kawajiri, K. et al. Mechanisms of toxicological and physiological actions of aryl

hydrocarbon receptor (AHR) in mice. *Persistent Organic Pollutants (POPS) Research in Asia* (Ed. M. Morita) 2008 322-325

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: 腸がん抑制剤及び腸がん抑制作用を有する物質のスクリーニング方法

発明者: 川尻 要

権利者: 埼玉県

種類:

番号: 特願 2010-027578 号

出願年月日: 2010年2月10日

国内外の別: 国内

○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]

(1) [PNAS, 106, 13481-13486 (2009)]への論文発表を受けて、「発がん予防につながる新たな大腸がん抑制機構を発見 — 緑黄色野菜は大腸がん予防効果があることの理由 —」の報道発表を平成21年7月31日に埼玉県庁記者クラブで行った。その詳細は埼玉県政ニュース平成21年7月31日に掲載された。報道発表を受け、同日のNHKニュース、テレビ埼玉で報道される。8月1日、毎日、読売、産経、埼玉新聞などで報道される。

(2) PNAS に発表した論文が Science-Business eXchange (BioCentury & Nature) に取り上げられた [SciBX, 2 (No. 35), 11, (2009)]。