

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：37303

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23650631

研究課題名(和文) 腸管腫瘍におけるパイエル板の役割

研究課題名(英文) The relationship between Peyer's Patches and intestinal polyps

研究代表者

藤本 京子 (Fujimoto, Kyoko)

長崎国際大学・薬学部・助教

研究者番号：50435137

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円、(間接経費) 660,000円

研究成果の概要(和文)：腸管免疫の中心的な役割を司っているパイエル板が、腸管腫瘍とどのように関わっているのかを明らかにするために、本研究を行った。実験の背景は、当研究室で飼育をしているApcMin/+遺伝子型であるヒト大腸がんモデルマウスにおいて、腸管に発生するポリープ数が極端に少ない個体が稀に存在しており、その腸管内にはパイエル板が多数存在していることが分かった。このことから、パイエル板を人為的に増加させることにより、腸管ポリープ数がどのように変化するのか検討した。トウモロコシ外皮から抽出したアラビノキシランを摂取させると、パイエル板数は有意に増加することが分かり、腸管ポリープ数は有意に減少することがわかった。

研究成果の概要(英文)：The aim of this experiment is to clarify the interaction between the function of Peyer's Patches(PP), which play a central role in intestinal immunity, and intestinal polyp formation. We found a statistically significant inverse correlation between the number of PP and that of intestinal polyps in ApcMin/+ mice which are known as the model of human colorectal cancer. We, then, tried to increase the number of PP artificially by feeding the Corn Husk Arabinosylan (CHAX), and examined polyp formation. The number of intestinal polyps was decreased statistically when the number of PP in intestine was increased by feeding the CHAX. On the contrary, there was no significant difference in ApcMin/+ mice which have no PP in intestine when the mice fed with or without CHAX. Since PP has been playing the central role of a gut immunity system, we investigated the change of cytokine in serum. We revealed that IL-1beta, IL-5, IL-10 and IL-17 were decreased when the ApcMin/+ mice fed the CHAX.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：腫瘍学/がん疫学・予防

キーワード：遺伝子環境交互作用 腸管腫瘍 パイエル板

1. 研究開始当初の背景

以前我々は、ヒト大腸がんモデルマウスとして使用されている *Apc^{Min/+}* マウスにおいて、腸管に発生するポリープ数がパイエル板数と逆相関していることを明らかにした。パイエル板は、食べ物と一緒に体内に侵入してきた細菌などから体を守る役割を担っており、腸管免疫の中心的な役割を果たしていることが良く知られている。ところが、パイエル板と腸管腫瘍の関係についての知見はあまり多くないのが現状であった。そこで、本研究において、腸管内のパイエル板数を人為的に増加させることで腸管腫瘍数を抑制することが可能かどうか検討した。

2. 研究の目的

研究期間3年間で、パイエル板と腸管腫瘍の因果関係を明らかにすることを目的とした。マウスにおけるパイエル板数と腫瘍数・体重などを測定し、パイエル板の役割を明らかにする。

3. 研究の方法

腸管内に発生した腫瘍数の増減を明瞭にするために、ヒト大腸がんモデルである *Apc^{Min/+}* マウスを使用した。パイエル板数増加物質としてトウモロコシ外皮から抽出したアラビノキシラン (CHAX) を摂取させ、摂取していないコントロール群と発生ポリープ数を比較した。腸管ポリープ数に違いが見られた場合、その作用がパイエル板数増加と関与しているのか、それとも CHAX 自体の効果なのかを明らかにするために、パイエル板欠損マウスと *Apc^{Min/+}* マウスを掛け合わせた *Aly^{-/-} Apc^{Min/+}* を作製し、CHAX 摂食実験を行い、パイエル板数と腸管ポリープ数の関係を明らかにした。

パイエル板は、腸管免疫の中核的な役割をしていることから、血清中のサイトカインの動向を網羅的に検出するため、サイトカイン

アレイを行い、パイエル板数で変動が大きいサイトカインを抽出した。

4. 研究成果

24-42週令の *Apc^{Min/+}* マウス20匹において、腸管ポリープ数とパイエル板数を計測すると、逆相関関係があることがわかった。また、パイエル板数は週齢を重ねるごとに減少傾向にあることがわかった。このことから、パイエル板数を人為的に増加させることで、腸管ポリープ数にどのような影響を及ぼすのか検討を行った。

パイエル板数を増加させる作用がある CHAX を摂取濃度 0、0.1%、1%、4% (200mg/kg/day、2g/kg/day、4g/kg/day) に振り分け、4週間マウスに摂食させたところ 0.1%以上で有意に増加していることがわかった。

CHAX 0.1% 摂取群と非摂食群で腸管ポリープ数を比較したところ、摂食群において有意に減少していることがわかった。ところが、パイエル板が欠損している *Aly^{-/-} Apc^{Min/+}* マウス (n=10 匹) では、CHAX 摂食群において腸管ポリープ数減少は見られなかった。このことから、パイエル板数を増加させたことが、腸管ポリープ数減少につながったと推測された。また、CHAX 摂食群と非摂食群から採取した血清を用いてサイトカインアレイを行ったところ、IFN、IL-1、IL-5、IL-10、IL-17 などに変化がみられた。これらのサイトカインが腸管ポリープにどのように関与しているのか、引き続き解析を進めている。

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 1 件)

Suppression of intestinal polyp development in *Apc^{Min/+}* mice via inhibition of P-glycoprotein using

verapamil / *European Journal of Cancer Prevention*, 2013, 22: 8-10

K. Fujimoto, G. Fujii, M. Mutoh, M. Yasunaga, H. Tanaka, M. Wada

〔学会発表〕(計 11 件)

Apc^{Min/+} マウスの腫瘍サイズ決定に関する遺伝子の同定

和田守正、藤本京子、田口健一、安田香央里、田代康介、久原哲

2012/6/27-29 日本がん分子標的治療学会・第 16 回学術集会 北九州

Apc^{Min/+} マウスの腫瘍サイズ決定に関する遺伝子の同定

橋山愛理、藤本京子、池田公平、田中宏光、安田香央里、田代康介、久原哲、田口健一、和田守正

2012/12/8,9 (熊本) 第 29 回日本薬学会九州支部大会

Apc^{Min/+} マウスにおけるトウモロコシ繊維の腸ポリープ数減少効果

吉留弘子、藤本京子、櫻井瞳、波多江日成子、木本裕、小川浩一、藤井元、武藤倫弘、和田守正

2012/12/8,9 (熊本) 第 29 回日本薬学会九州支部大会

トウモロコシ繊維による *Apc^{Min/+}* マウスにおける腸ポリープ数の減少

藤本京子、櫻井瞳、波多江日成子、吉留弘子、木本裕、小川浩一、藤井元、武藤倫弘、和田守正

2012/12/11-14 (福岡) 第 35 回日本分子生物学会年会

Apc^{Min/+} マウスの腸管腫瘍形成における ABCB1 膜輸送タンパク質の役割

藤本京子、田中宏光、安田香央里、田代康介、久原哲、和田守正

2012/12/14-16 (福岡) 第 85 回日本生化学

会大会

自分のヒト皮膚常在菌を活用した新しいスキンケア法の開発

野嶽勇一、松本菜季、三浦良子、藤本京子、林田友紀、深澤昌史、本田英俊、榊原隆三
2013/3/24 ~ 28 (仙台) 農芸化学会

豆乳の乳酸菌発酵物 PS-B1 摂取によるアレルギー抑制効果

皮膚炎アレルギーモデルを用いて -
三浦良子、深澤昌史、照屋雄一、藤本京子、川久保美穂、野嶽勇一、榊原隆三
2013/3/24 ~ 28 (仙台) 農芸化学会

Apc^{Min/+} マウスにおいて *Guca2A* と *Tff2* は腸管腫瘍サイズの決定に関与している

藤本京子、松尾雄太、橋山愛理、池田公平、田中宏光、和田守正
2013/12.3-6/神戸第 36 回分子生物学会年会

腫瘍サイズ決定に関わる遺伝子の同定

藤本京子、松尾雄太、橋山愛理、池田公平、田中宏光、和田守正
2013/12.7-8/佐世保

第 30 回日本薬学会九州支部大会

多剤耐性タンパク質 MDR1 は腸管腫瘍形成に関与する

藤巻宥紀、藤本京子、田中宏光、安田香央里、田代康介、久原哲、田口健一、和田守正
2013/12.7-8/佐世保
第 30 回日本薬学会九州支部大会

アレルギー性皮膚炎誘導マウスに対する豆乳の乳酸菌発酵物 PS-B1 の摂取効果

三浦良子、野嶽勇一、照屋雄一、藤本京子、深澤昌史、榊原隆三
2013/12.7-8/佐世保
第 30 回日本薬学会九州支部大会

〔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〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長崎国際大学 薬学部
藤本京子 (助教)

研究者番号：50435137

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：