

令和元年9月2日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10553

研究課題名(和文) 癌関連線維芽細胞に発現するTGF-誘導性分子を標的とした新規大腸癌治療戦略構築

研究課題名(英文) The impact of stromal Hic-5 on the tumorigenesis of colorectal cancer through lysyl oxidase induction and stromal remodeling.

研究代表者

大本 智勝 (Omoto, Tomokastu)

昭和大学・医学部・特別研究生

研究者番号：10515456

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：大腸癌は悪性新生物の中でも高齢化や生活習慣の変化に伴いその罹患率、死亡率が増加傾向にある。我々は細胞接着斑アダプター分子である Hic-5 (H2O2-inducible clone-5)の大腸癌発症への関与について検討を行なった。Hic-5は癌間質のCAFに顕著に発現しており、ヒト非癌部組織より分離培養した正常線維芽細胞でHic-5発現を抑制したところ、大腸癌細胞株の増殖や、がん間質の再構築を制御する分子の発現が抑制された。またマウス個体レベルではAOM投与による大腸癌発症がHic-5欠損により著しく抑制された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大腸癌は近年増加が著しい悪性腫瘍で、従来の治療に加えて予防的なアプローチも重要性を増している。そこで現状の癌細胞そのものをターゲットにした治療概念にとらわれない、新しい治療ターゲット分子が提唱可能になったと考える。

研究成果の概要(英文)：Carcinoma-associated fibroblasts (CAFs) influence tumor initiation, progression and metastasis within the tumor-associated stroma. This suggests that CAFs would be a potential target for tumor therapy. Here we found that Hydrogen peroxide-inducible clone-5 (Hic-5), also named transforming growth factor beta-1-induced transcript 1 protein (Tgfb1i1), was strongly induced in CAFs found in human colorectal cancer. To clarify the function and significance of Hic-5 in colorectal cancer in vivo, we utilized a mouse model of azoxymethane (AOM)-induced colorectal cancer using Hic-5 deficient mice. Lack of Hic-5 in CAFs completely prevented AOM-induced colorectal cancer development in the colon tissues of mice. Mechanistic investigation revealed that Hic-5 promoted the expression of lysyl oxidase and collagen I in human control counterpart fibroblasts. Taken together, these results demonstrate that Hic-5 in CAFs is responsible for orchestrating or generating a tumor-promoting stroma.

研究分野：消化器外科

キーワード：Hic-5 大腸がん がん関連線維芽細胞 細胞外微小環境制御

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

大腸癌は現在、罹患数は胃癌を抜いて第一位、死亡数も肺癌に次ぐ第二位であり、高齢化と生活習慣の変化に伴い急激に増加している疾患である。早期癌は根治切除により良好な予後が得られる反面、進行癌は転移再発をきたしやすく多くの症例で化学療法や分子標的療法による追加治療が必要となる。

2. 研究の目的

大腸癌は近年増加が著しい悪性腫瘍で、従来の治療に加えて予防的なアプローチも重要性を増している。そこで現状の癌細胞そのものをターゲットにした治療概念にとらわれない、新しい治療ターゲット分子の確立を目指し本研究を実施する。本研究では癌微小環境を構成する癌関連線維芽細胞(CAF)に強く発現している細胞接着斑分子 Hic-5(Hydrogen peroxide-inducible clone-5) に注目し、Hic-5 が癌微小環境に及ぼす影響と癌腫形成への関与を検討した。

3. 研究の方法

(1) ヒト大腸癌組織における Hic-5 発現変化と大腸癌モデルマウスの作成。
ヒト大腸癌組織および抗 Hic-5 抗体を用い Hic-5 発現変化、高発現細胞を検討した。さらに発癌物質である Atoximetham (AOM) を野生型および Hic-5 欠損マウスに投与し大腸癌発生率を比較した。

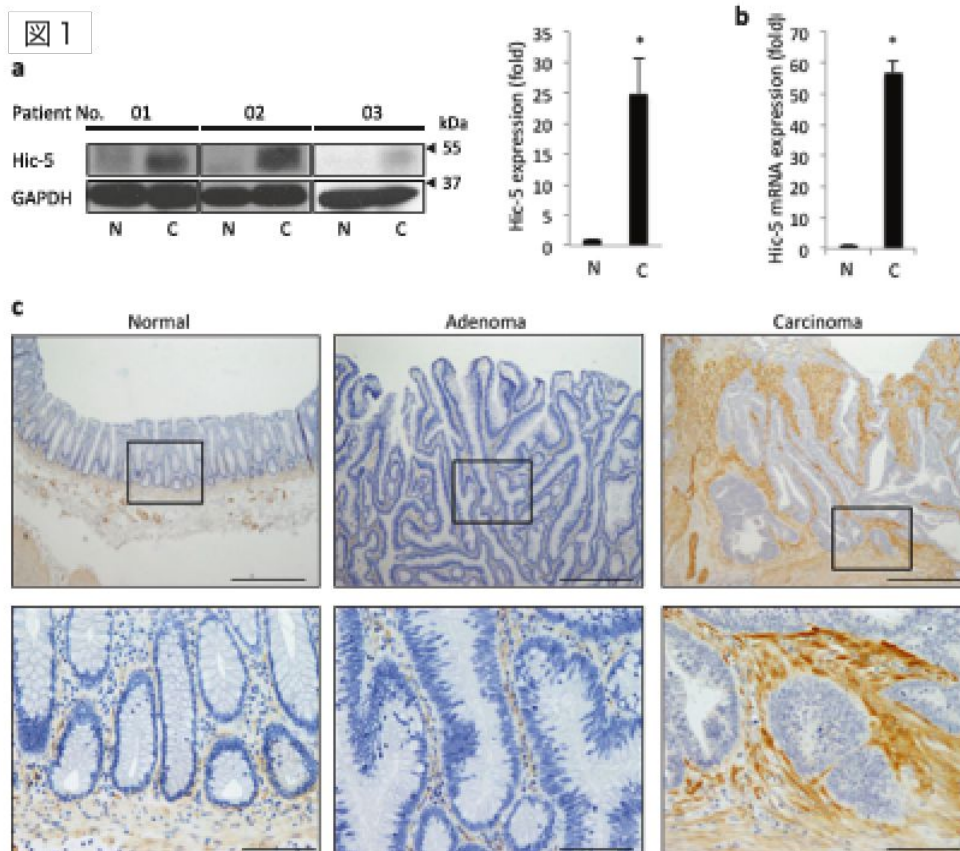
(2) ヒト大腸癌組織からのがん間質線維芽細胞(CAF)分離培養と CAF 形質制御への Hic-5 の関与。

ヒト大腸癌組織および非癌部組織から CAF、正常線維芽細胞 (NF) をそれぞれ分離培養した。これら分離培養した細胞を用いて、大腸癌細胞株培養上清および癌関連サイトカイン(TGF- β 、TNF- α 、SDF-1、IL-6)への Hic-5 発現応答、Hic-5 shRNA 導入によるがん細胞増殖能や CAF 形質の一つである細胞外マトリックス リモデリング分子の発現変化を検討した。

4. 研究成果

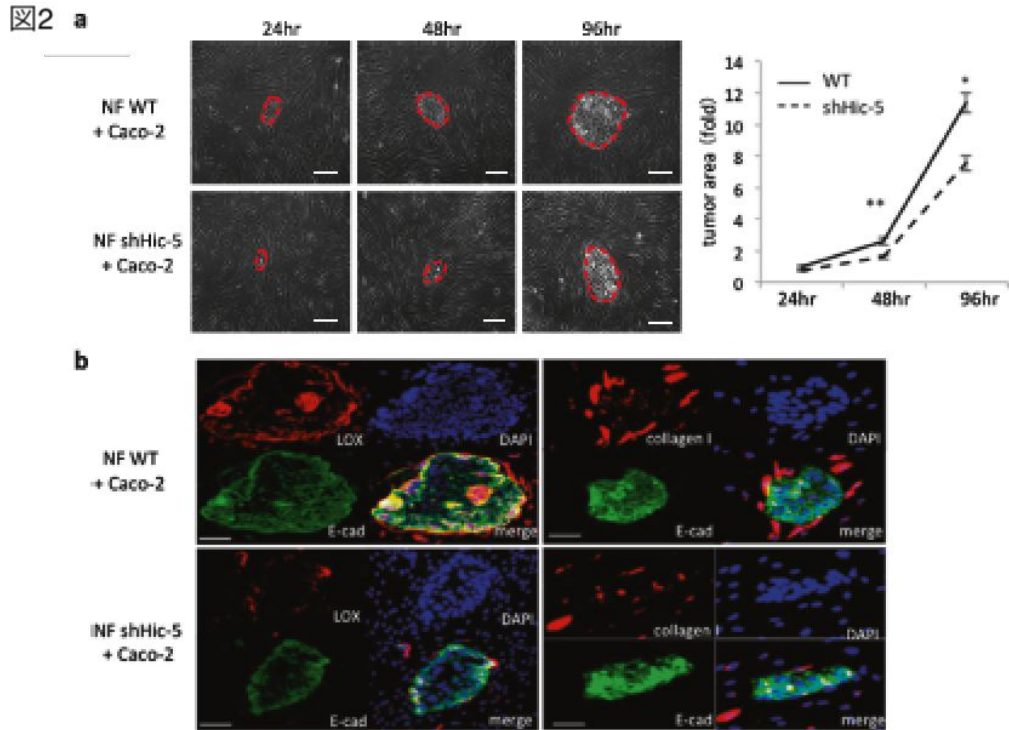
(1) Hic-5 はヒト大腸癌組織においてがん化上皮細胞にはほとんど発現しておらず、癌間質の CAF に顕著に発現していることが明らかとなった (図 1)。

また大腸癌の進行に伴い CAF に発現する Hic-5 も相関して増加してくる。このことから癌細胞が自身の周りに CAF をリクルートし、CAF に含まれる Hic-5 を利用することで増殖や浸潤するために必要な環境整備を行っている可能性を考えた。

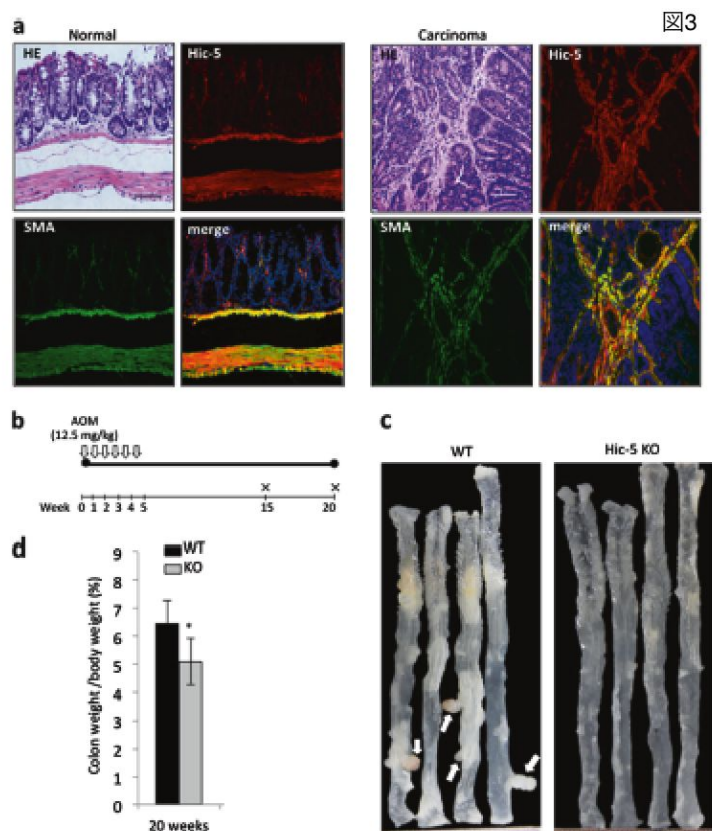


(2) ヒト非癌部組織より分離培養した NF では、大腸癌細胞培養上清や TGF β 、TNF α 、SDF-1、IL-6 刺激により Hic-5 発現が誘導された。

(3) ヒト非癌部組織より分離培養した NF の Hic-5 発現を抑制したところ、大腸癌細胞株の増殖や、がん間質の再構築を制御する分子の発現が抑制された(図2)。



(4) マウス個体レベルではAOM投与による大腸癌発症がHic-5欠損により著しく抑制された(図3)。



以上の結果より、Hic-5 は大腸癌発症過程においてがん間質の CAF に発現誘導され、LOX の発現制御を介したがん間質微小環境制御に関与し、大腸癌発症に関与すると考えられる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

1. The impact of stromal Hic-5 on the tumorigenesis of colorectal cancer through lysyl oxidase induction and stromal remodeling

Omoto T, Kim-Kaneyama JR, Lei XF, Orimo A, Ohnishi K, Yoshihara K, Miyauchi A, Li S, Gao L, Umemoto T, Tanaka J, Nakahara K, Takeya M, Ishida F, Kudo SE, Haraguchi S, Miyazaki T, Miyazaki A.

Oncogene. 2018 Mar;37(9):1205-1219.

2. Hic-5 deficiency attenuates the activation of hepatic stellate cells and liver fibrosis through upregulation of Smad7 in mice.

Lei XF, Fu W, Kim-Kaneyama JR, Omoto T, Miyazaki T, Li B, Miyazaki A.

J Hepatol. 2016 Jan;64(1):110-7.

〔学会発表〕(計 2 件)

1. Hic-5 regulates the tumorigenesis of colorectal cancer through stromal remodeling.

Joo-ri Kim-kaneyama, Tomokatsu Omoto, Xiao-Feng Lei, Aya Miyauchi, Lin Gao, Shogo Haraguchi,

Takuro Miyazaki and Akira Miyazaki

The 20th International Vascular Biology Meeting 2018, Helsinki, June 3-7, 2018

2. レドックス関連接着斑分子の大腸がん発症への関与

金山 朱里、大本 智勝、雷 小峰、宮内 彩、高 琳、宮崎 章

第 33 回日本酸化ストレス学会関東支部会，東京，12 月 15 日，2018

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：金山 朱里

ローマ字氏名：Shuri Kaneyama

所属研究機関名：昭和大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号 (8 桁)：10338535