

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 22 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19342

研究課題名（和文）大腸腫瘍におけるGPR120経路の役割の解明とEPAによる化学予防の確立

研究課題名（英文）The analysis of GPR120 pathway in colorectal tumor and establishment of EPA chemoprevention

研究代表者

日暮 琢磨 (HIGURASHI, Takuma)

横浜市立大学・附属病院・助教

研究者番号：90622580

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：増加する大腸癌の予防に向けて、疫学研究で大腸癌の予防効果が報告されている 3 多価不飽和脂肪酸のひとつEPAとその受容体と考えられているGPR120に注目し、その予防効果の機序解明をGPR120欠損マウスを用いて行った。野生株マウスではEPA投与により大腸腫瘍が抑制されたが、GPR120欠損マウスではEPA投与による腫瘍抑制効果は認めず、その機序はGPR120を介したMAPK経路の抑制であることを示した。またヒトを対象として直腸ACFを主要評価項目としたRCTを施行し、EPAはヒトACFを抑制することを示した。本研究によりEPAを用いた大腸腫瘍化学予防の可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：Colorectal Cancer (CRC) is increasing. Prevention for CRC, we analyzed the mechanism of GPR120 pathway that is considered the receptor of EPA, one of the omega-3 polyunsaturated fatty acids. EPA suppressed colorectal tumor in wild type mice, not suppressed in GPR120 knock out mice. EPA suppressed colorectal tumor by suppressing MAPK pathway via GPR120. In human, EPA suppressed rectal aberrant crypt foci. Through the research, we showed the probability of CRC chemoprevention using EPA.

研究分野：大腸癌 化学予防

キーワード：大腸癌 化学予防 GPR120 EPA

1. 研究開始当初の背景

大腸癌は定期健診や内視鏡検査の普及により早期発見の機会も増えているが死亡率は依然として高く、対策が必要である。すでに循環器、神経内科領域では疾病予防の取り組みとして生活習慣の変容のほか、心筋梗塞、脳梗塞のハイリスク群にはアスピリンなどの薬剤を用いて積極的に予防を行なっているが今後、癌診療においても薬剤を用いた予防策を講ずることが求められている。現在欧米を中心に、経口薬を内服することで癌を積極的に予防しようとする試みが行われており、化学予防と呼ばれている。大腸癌の危険因子として肥満・糖尿病・高脂肪血症などの生活習慣病因子が考えられており、これらは化学予防のターゲットとして注目される。脂質異常症、閉塞性動脈硬化症において既に実地臨床で使用されているエイコサペンタエン酸 (EPA) は、近年家族性腺腫症患者の大腸腺腫を減少・縮小させたという報告(1)やマウス大腸腫瘍モデルにおいても腫瘍を抑制したという報告があり(2)、大腸腫瘍の化学予防薬としての可能性を有しているといえる。EPA の化学予防作用機序としては、既に存在する大腸腫瘍に対しては COX-2 の抑制作用が主経路と考えられているが、正常大腸上皮での COX-2 の発現は低く、腫瘍の発生活予防機序としては別の経路が関与している可能性が高い。近年 EPA を含む 3 系不飽和脂肪酸の受容体として G 蛋白共役受容体 120(GPR120)が発見され注目されている(3)。

2. 研究の目的

GPR120 欠損マウスを用いて、大腸発癌における GPR120 経路の役割、3PUFA による大腸腫瘍予防の機序を、免疫組織学的、生化学的、遺伝子解析などの手法を用いて明らかにすることで、大腸発癌経路の解明や、新規予防法の確立をめざすことで増加する大腸癌の死亡率の減少を目指す

3. 研究の方法

EPA は GPR120 を介して抗炎症効果を示し、糖尿病領域においては既にその抗炎症効果の実証されている。消化器領域においてはまだ GPR120 に注目した EPA の抗腫瘍効果を検討した報告はない。

しかし腸管には GPR120 が豊富に発現しており、糖尿病領域で報告されたように EPA が GPR120 を介して活性化している JNK や NF を抑制するという機序で EPA が大腸腫瘍の初期段階で抗腫瘍効果を発揮していると推測している。

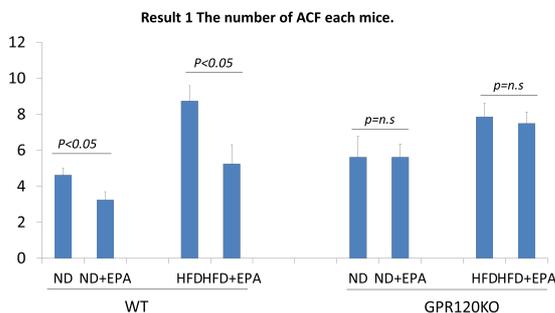
EPA による大腸腫瘍予防における GPR120 の役割について、GPR120 欠損マウスを用いて大腸腫瘍を誘導し検討する。野生株マウスにアゾキシメタンを投与し、大腸前癌病変を誘導し、EPA を投与することで ACF が減少すること、特に高脂肪食摂取において活性化している JNK を EPA は抑制することで抗腫瘍効果を示すことを既に確認しているが、今回は、GPR120 欠損マウスを用いて同様の実験を行い、JNK の上流にあると考えられる GPR120 を介した経路が役割を果たしていることを免疫組織学的手法および生化学的手法を用いて明らかにする。

臨床研究では、大腸腸癌をエンドポイントとした臨床研究は長期間の観察期間と多くの研究対象者を必要とするといった問題がある。今回、私たちは大腸癌の代替指標である ACF を対象とした臨床研究を実施する。ACF は、大腸腫瘍リスクと相関し、定量性に優れ、比較的短期間に変化する有用なバイオマーカーである。我々は過去に、メトホルミンを用いて ACF をエンドポイントとした前臨床研究を行い(2)、その後長期間の化学予防試験を実施した経験をもつ(3)。今回は長期試験の前段階として ACF を対象とした臨床研究を行うことを計画している。ヒト ACF を対象とした EPA の化学予防試験はこれまでに報告が

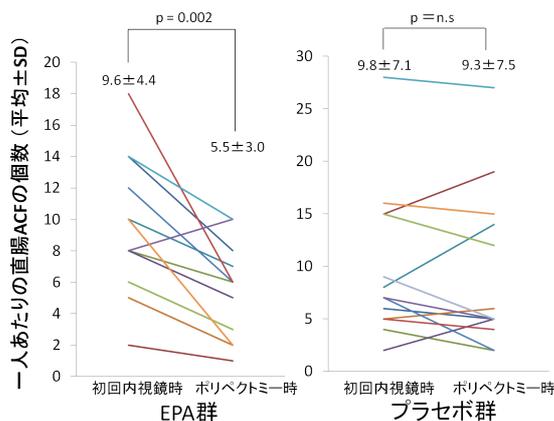
なく、有用な結果が得られれば、最終的な予防の確立へ向けた大きな一歩となる可能性がある。

4. 研究成果

基礎研究：EPA 投与により野生株マウスでは講師脂肪食投与で増加していた ACF が減少したが、GPR120 欠損マウスにおいて減少は認めなかった。GPR120 の下流シグナルと考えられている JNK などの MAPK が野生株では活性が低下したのに対し、GPR120 欠損マウスでは低下しておらず、EPA の抗腫瘍効果は GPR120 を介した MAPK 経路が重要な役割を果たしていることが示された。下図



臨床研究：EPA とプラセボを用いて、ヒト ACF をエンドポイントした RCT を実施した。EPA 群では ACF が有意に低下していたが、プラセボ群では変化を認めなかった。(下図)



EPA はヒトにおいても抗大腸腫瘍効果を示す可能性が示唆された。

引用文献

1. West NJ, et al. Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in

familial adenomatous polyposis. Gut. 2010;59(7):918-25.

2. Cockbain AJ, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment and prevention of colorectal cancer. Gut. 2012;61(1):135-49.

3. Oh DY, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. Cell. 2010;142(5):687-98.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

1. 大腸上皮におけるパルミチン酸の影響～パルミチン酸は大腸上皮の増殖因子であり ACF を増加させる 内山詩織 日暮琢磨 中島淳 2016 年 11 月 JDDW2016 神戸国際会議場(兵庫県神戸市)

2. 肥満大腸発癌モデルマウスにおける EPA による大腸発癌予防メカニズム-GPR120 を介した経路の検討 梅沢翔太郎 日暮琢磨 中島淳 2016 年 11 月 JDDW2016 神戸国際会議場(兵庫県神戸市)

〔図書〕(計 1 件)

大腸ポリープ・大腸癌と代謝性疾患・肥満 日暮琢磨 梅沢翔太郎 中島淳 臨床消化器内科 第 32 巻第 7 号 2017 ISSN0911-301X

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

日暮 琢磨 (HIGURASHI, Takuma)

横浜市立大学・附属病院・助教

研究者番号：90622580

(2)研究分担者

(3)連携研究者

中島 淳 (NAKAJIMA, Atsushi)

横浜市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：30326037

梅沢 翔太郎 (UMEZAWA, Shotaro)

横浜市立大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：90737678

内山 詩織 (Uchiyama, Shiori)

横浜市立大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：10714800

(4)研究協力者

なし