

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K07163

研究課題名(和文) ヒト・マウスでの右側鋸歯状大腸発癌の生物学的メカニズムの解明

研究課題名(英文) The properties of serrated lesions in the human colorectum

研究代表者

原 明(Hara, Akira)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：10242728

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：大腸の鋸歯状病変は、その形態により、過形成性ポリープ(HPs)、鋸歯状腺腫・ポリープ(SSA/Ps)、伝統的鋸歯状腺腫(TSAs)に分類されている。しかし、鋸歯状病変の組織学的形態や分子的变化は未だに不明である。我々は、これらの病変で、Ki67、p16INK4a、WNT5Aの免疫組織化学を行った。この結果から、SSA/Psでは、HPが分岐しているのは、老化細胞や増殖細胞が増加してパッチ状に分布し、間質細胞や炎症性細胞が増加して誤分布しているためであると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

右側大腸癌の一群は、ノコギリ状形態をとる鋸歯状腺腫/ポリープ(SSA/P) から大腸癌へと進展する特殊な“Serrated Pathway”と組織形態学的に定義され、その形態の複雑さゆえ、分子生物学的因子との接点の解析が不十分である。本研究では、この接点をヒト病理組織標本解析と遺伝子改変マウス解析の両面から明らかとし、特異的な治療を行う高精度医療への足がかりとすることができた。

研究成果の概要(英文)：Serrated lesions in the colorectum are classified as hyperplastic polyps (HPs), sessile serrated adenomas/polyps (SSA/Ps), and traditional serrated adenomas (TSAs) according to their morphology. However, the histological morphology and the molecular changes in the serrated lesions are still unclear. We performed immunohistochemistry for Ki67, p16INK4a, and WNT5A in human serrated lesions. Our study provides evidence that HPs branch because of the increase in and patchy distribution of senescent and proliferative cells, with increased and misdistributed stromal and inflammatory cells, which might contribute to creation of L- and/or T-shaped crypts, which are of distinctive shapes in SSA/Ps.

研究分野：病理学

キーワード：大腸癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

2016年9月インターネットや新聞で、"右側の大腸癌は左側大腸癌よりも予後が劇的に悪い。化学療法の効果も乏しい"というニュースが散見された。以前より指摘されてはいたことだが、米国による大規模解析の結果[J Natl Cancer Inst. 2015]により、証明されたということである。つまり、ようやく大きなエビデンスを得たということである。(右上下図: 2016年までにおける左右大腸癌の違いのまとめ)

では、なぜこれほどこのエビデンス、つまり大腸癌の発生部位が重要なのであろうか?

それは、今後右側大腸癌の治療が大きく変わっていくことが予測されるからである。背景には、最近の大腸癌の治療は分子標的薬により急速に伸展し、多彩な治療薬そしてその組み合わせが行われている。しかし、その複雑さゆえに、効果予測無しに大量の抗癌剤が患者さんに投与され、引いては多額の医療費を負うことになる一因となっているのである。

思い返してみると、1)発生学的、2)解剖学的にはもともと左右大腸は大きく違う。それに加え、最近では3)腸内細菌と発癌の関連が日本より報告され[Nature. 2013]、これも左右大腸癌の差を生み出すことが示唆される。(右下図: 左右大腸癌の原因とされるもの)

そのような背景において次世代シーケンサーの登場などにより、分子レベルでもそのメカニズムが明らかとなってきた。右側大腸の発癌経路は主に“Serrated Pathway (病理組織形態的に鋸歯状形態をとる経路)”と言われ、関連遺伝子異常は、まず BRAF 遺伝子の変異あるいはそれに類似した遺伝子の変化(BRAF-like といわれる)が起き、CIMP+(いろんな遺伝子のプロモーター領域にメチル化が頻繁に起きていること)や MSI(DNA ミスマッチ修復機構マイクロサテライト不安定性)が組み合わさっている pathway が考えられている。

しかし、最も重要な点は、“Serrated Pathway”で定義される右側大腸癌は、病理組織学的・形態学的に定義された疾患ということである。つまり、病理医の力が不可欠となる。病理学的に鋸歯状構造を有することを特徴とする大腸鋸歯状病変は、過形成ポリープ (hyperplastic polyp)、および鋸歯状腺腫/ポリープ(SSA/P: sessile serrated adenoma/polyp)、があるが、特に SSA/P は最終的には右側の大腸癌となるとされる。SSA/P は 2003 年に提唱された新しい疾患概念で、右側大腸癌の前駆病変の一つであることが明らかとなっている。その形態は、陰窩の底部が T 字型に拡張するなど極めて特殊な形態をとる。

## 2. 研究の目的

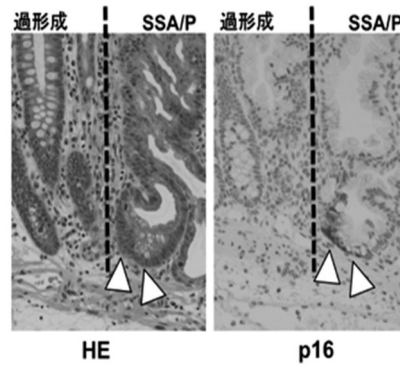
右側大腸癌の一群は、ノコギリ状形態をとる鋸歯状腺腫/ポリープ(SSA/P) から大腸癌へと進展する特殊な“Serrated Pathway”と組織形態学的に定義され、その形態の複雑さゆえ、分子生物学的因子との接点の解析が不十分である。本研究では、この接点をヒト病理組織標本解析と遺伝子改変マウス解析の両面から明らかとし、特異的な治療を行う高精度医療への足がかりとする。

## 3. 研究の方法

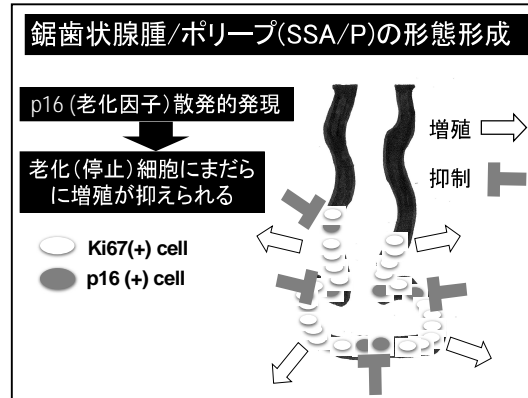
臨床検体での検索 (平成 29-31 年度を通じて)

まず、“なぜ鋸歯状腺腫/ポリープ (SSA/P)の形態が生み出されるのか?”“なぜマウスにおいて再現できないのか?”の手がかりを得るために、ヒト臨床検体(内視鏡的大腸粘膜切除例)を集め、形態に及ぼす因子を検索する。

我々は、上記の原因の一つになり得る有力な結果を得た。Ki67 染色にて、過形成ポリープ(32例)と SSA/P(31例)とは1腺管あたりの増殖能については差がなかった。そこで、老化に注目した。老化因子である p16 腫瘍抑制遺伝子の免疫染色を行うと、p16 陽性細胞は分岐部や底部に多かった。(右図：過形成ポリープと鋸歯状腺腫/ポリープ[SSA/P]の p16 免疫染色の結果)



また、p16 陽性細胞と Ki67 陽性細胞は、局在はほぼ一致しなかった。つまり、「増殖能が高まり、過形成ポリープとなった 何らかの原因で p16 陽性細胞により増殖停止細胞(老化細胞)が散発性に出現 それにより、増殖と停止(老化)の細胞がまだらとなり、特殊な形態が形成されているようだ」ということが示唆された。(右図：Ki67 増殖マーカーと p16 老化因子発現細胞の局在の特徴)



#### 4. 研究成果

最終的に右側大腸癌の、治療標的となる因子のメカニズムの一端を示すことができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 富田 弘之
2. 発表標題 Microscopic distinctive crypt shape in sessile serrated adenoma/polyp
3. 学会等名 日本消化器癌発生学会
4. 発表年 2018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
研究分担者	富田 弘之  (TOMITA HIROYUKI)  (50509510)	岐阜大学・大学院医学系研究科・准教授     (13701)	