

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09159

研究課題名(和文) がん関連線維芽細胞を標的とした大腸がんの制御

研究課題名(英文) Investigation of the role of carcinoma-associated fibroblasts in colorectal cancer

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) 3,300,000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。申請者らは細胞接着斑アダプター分子である Hic-5 がヒト大腸癌組織において癌細胞ではなくがん関連線維芽細胞に高発現していることをこれまでに明らかにした。本研究では、マウスにアゾキシメタンで大腸がんを誘発後に、Hic-5 siRNAを投与し大腸がんの病態変化を解析したところ、腫瘍縮小効果が示された。今回の研究から、細胞接着斑アダプター分子である Hic-5 が大腸がん発症に関与しており、この分子の機能を抑制することで既存病変を制御できる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では大腸がん発症後に発現抑制することで病態改善が見込める癌間質に高発現する新規標的分子を提唱した。現状の癌細胞そのものを標的とした治療概念にとらわれない、新しい治療法の開発に貢献できる可能性が得られたと考える。

研究成果の概要(英文)：Colorectal cancer is one of the most common malignant neoplasms, and its morbidity and mortality are increasing with the aging of the population and changes in lifestyle. We have previously shown that Hic-5, an adaptor molecule for cell adhesion, is highly expressed in cancer-associated fibroblasts, but not in cancer cells in human colon cancer tissue. In this study, to investigate the significance of Hic-5 in colorectal tumor progression, Hic-5 siRNA was administered after inducing colorectal tumor with azoxymethane in mice. Repression of Hic-5 prevented AOM-induced colorectal tumor development in the colon tissues of mice.

研究分野：消化器内科

キーワード：大腸がん 癌関連線維芽細胞 細胞接着斑分子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

大腸がんは、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・死亡率が増加傾向であり、現在女性の死因第一位となっている。今後も患者数の増加が予想され、治療のみならず発がん予防など多方面からのアプローチが必要な疾患である。本研究ではレドックス感受性分子に焦点を当て解析を行い、大腸がん発症メカニズムの一端を明らかにする。申請者らは細胞接着斑アダプター分子である Hic-5 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-inducible clone-5) がヒト大腸癌組織において癌細胞ではなくがん関連線維芽細胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) に高発現していることをこれまでに明らかにした。またその発症抑制機序として、コラーゲンの線維化を触媒している Lysyl oxidase (LOX) 発現抑制によるがん間質 ECM リモデリング制御を介することを示した。さらに Hic-5 ノックアウトマウスにおいて大腸癌発生がほぼ完全に抑制されたことから、Hic-5 が大腸癌の発生過程に関与していると考えられた。

## 2. 研究の目的

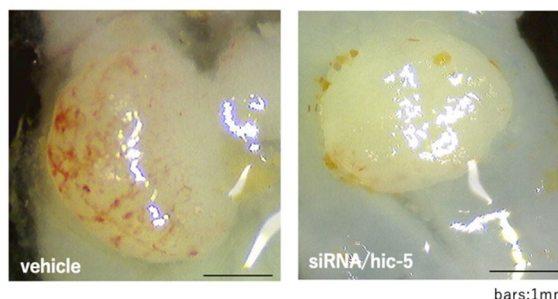
本研究では遺伝性大腸がんマウスモデルにおける Hic-5 の発がんへの関与を調べるとともに、Hic-5 を標的とした大腸がん既存病変の制御が可能であるかマウスモデルを用いて検討し、積極的な新規大腸がん創薬標的の提唱を目的とする。

## 3. 研究の方法

APC $\Delta$ 716/Smad4 $\pm$  マウスを用いて APC $\Delta$ 716/Smad4 $\pm$ /Hic-5 $\pm$  トリプル変異マウスを作成し、Hic-5 欠損によるマウス大腸がん発症抑制効果評価を行った。また既存病変の制御を目的とし、マウスに AOM 投与による大腸癌誘発後に Hic-5 siRNA を投与し大腸がんの病態変化を解析した。

## 4. 研究成果

APC $\Delta$ 716/Smad4 $\pm$  マウスを用いて APC $\Delta$ 716/Smad4 $\pm$ /Hic-5 $\pm$  トリプル変異マウスを作成し、Hic-5 欠損によるマウス大腸がん発症抑制効果評価をマウス各群の 12, 14, 20 週齢の腸管を解析した。具体的には十二指腸から肛門に至るまでの腸管を摘出し腫瘍個数、腫瘍径を計測したところ、コントロールに相当する APC $\Delta$ 716/Smad4 $\pm$  で既報のような大腸がんの発症が全く観察されなかったため、Hic-5 欠損効果評価は結論に至らなかった。しかし並行して実施したヒト大腸がん組織由来 CAF (hCAF) と siRNA/hic-5 を用いた Hic-5 の CAF 形質への関与について microarray



解析を行ったところ、複数の ECM 制御分子の変動が示された。ところ、腫瘍縮小効果が示された(図)。今回の研究から、細胞接着斑アダプター分子である Hic-5 の機能を抑制することで既存病変を制御できる可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Gao Lin, Lei Xiao-Feng, Miyauchi Aya, Noguchi Masahito, Omoto Tomokatsu, Haraguchi Shogo, Miyazaki Takuro, Miyazaki Akira, Kim-Kaneyama Joo-ri	4. 巻 10
2. 論文標題 Hic-5 is required for activation of pancreatic stellate cells and development of pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19105
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-76095-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔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	金山 朱里 (Kaneyama Shuri) (10338535)	昭和大学・医学部・准教授  (32622)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関