



大腸がんと甲状腺ホルモンの関係

ハイライト

- 大腸がんの間質細胞が2型脱ヨウ素酵素（DIO2）を強く発現することを発見しました。
 - DIO2は甲状腺ホルモンを活性化することで腫瘍血管の増生を促し、腸管腫瘍の形成に寄与することを明らかにしました。
 - 腫瘍微小環境のDIO2を標的とした新しい大腸がん治療法の開発につながることを期待されます。
-

生体の腫瘍組織では、がん細胞は、さまざまな宿主由来の間質細胞と相互作用して、「腫瘍微小環境」を形成します。腫瘍微小環境の性質が、がん細胞の表現型に大きな影響を与えることが知られています。そして腫瘍微小環境に存在する間質細胞は、新規がん治療薬の創薬ターゲットになる可能性を秘めているため、多くの研究者や製薬会社が、その解析に取り組んでいます。

がん病態生理学分野の小島康主任研究員、青木正博分野長らの研究グループは、京都大学医学研究科遺伝薬理学ユニット（武藤誠特命教授）との共同研究により、甲状腺ホルモンの局所組織での活性化に重要な役割を果たす2型脱ヨウ素酵素（DIO2）の発現が、大腸がんモデルマウスの腫瘍組織で上昇していること、そしてその発現上昇は、がん細胞ではなく、腫瘍組織の間質細胞で起きていることを見出しました。DIO2の阻害剤を投与すると、腫瘍の成長が抑制されて、大腸がんモデルマウスの生存期間は延長しました。また、イオパン酸を投与された腫瘍組織を解析したところ、腫瘍血管の密度が減少しており、甲状腺ホルモンが腫瘍血管の増生に関与する可能性が示されました。さらに臨床データを解析したところ、ヒト大腸がんにおいてもDIO2は、腫瘍細胞ではなくて腫瘍組織の間質細胞で発現していることがわかりました。

欧米を中心とした疫学調査では、甲状腺疾患と大腸がん発生には、なんらかの関係があることが示唆されています。しかしながら、なぜ、甲状腺と大腸がんに関連性が発生するのかについては、謎とされていました。本研究の成果は、その謎の解明に役立つ可能性があります。また、DIO2が大腸がんの新しい治療標的となる可能性もあります。

本研究の詳細は、2019年8月2日発行の日本癌学会の機関誌「Cancer Science」に掲載され、ハイライトとして「In this Issue」のページでも紹介されました。

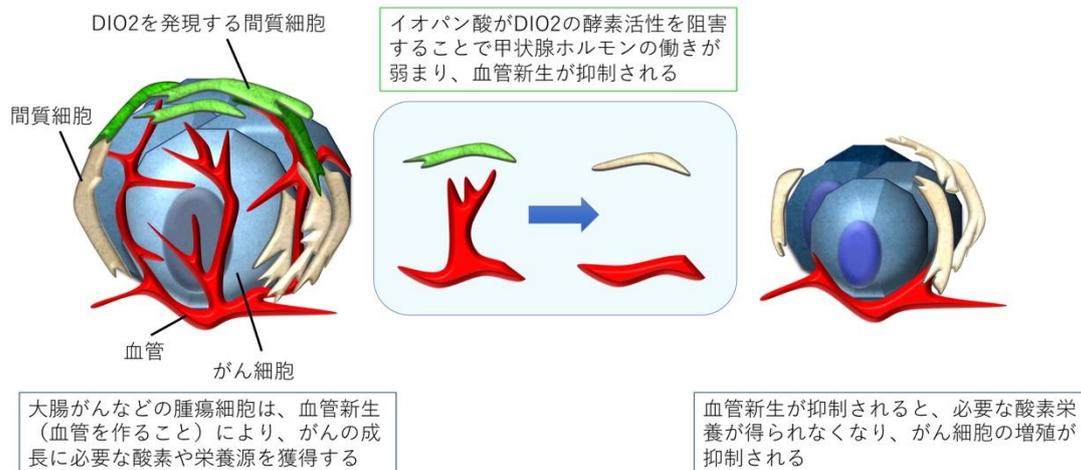
研究の背景

甲状腺ホルモンは、体内の様々な組織で代謝の調節に関わっており、腸管の代謝や恒常性の維持においても重要な役割を果たすことが知られています。欧米を中心とした疫学調査では、甲状腺疾患と大腸がん発生には、なんらかの関係があることが示唆されていました。しかしながら、なぜ、甲状腺と大腸がんに関連性が発生するのかについては、謎とされていました。

研究内容と成果

【研究内容】

1. 大腸がん初期段階のモデルマウスである **Apc** 変異マウスの腫瘍組織では、2型脱ヨウ素酵素 (**DIO2**) をコードする遺伝子の発現が正常腸管組織に比べて上昇していることを見つめました。さらに、腫瘍細胞自身ではなく間質細胞が **DIO2** を発現していることを見出しました。
2. **DIO2** などの脱ヨウ素酵素の阻害剤として働くイオパン酸という化合物を、**Apc** 変異マウスに投与したところ、腫瘍の成長が抑制され、生存期間が延長しました。また、甲状腺ホルモンの産生を抑える薬を投与した場合も腫瘍の成長は抑制されたことから、**DIO2** による甲状腺ホルモンの活性化が腫瘍の成長を促進することが示唆されました。
3. イオパン酸を投与された **Apc** 変異マウスの腫瘍組織では、腫瘍血管の密度が減少していました。大腸がんでは、**COX-2** と呼ばれる炎症に関与する酵素が、腫瘍血管の増生に重要な役割を果たすことがすでに知られています。**Apc** 変異マウスに **COX-2** の阻害薬を投与したところ、腫瘍組織での **DIO2** の発現は抑制され、**DIO2** が腫瘍血管の増生を促すこと、そして **DIO2** の発現が **COX-2** の制御を受けていることが示唆されました。
4. ヒトの大腸がんでの様々な遺伝子の発現を調べた公共のデータベースを用いて解析したところ、**DIO2** は大腸がん組織で発現が上昇していること、そして腫瘍の間質細胞で発現していることを確認することができました。
5. これらの結果から、大腸がんの微小環境において、間質細胞が強く発現する **DIO2** が甲状腺ホルモンを活性化し、腫瘍血管の増生を促して腫瘍の成長に寄与することが明らかとなりました。



今後の展望

生体の腫瘍組織では、がん細胞は、さまざまな宿主由来の間質細胞と相互作用して、「腫瘍微小環境」を形成します。腫瘍微小環境の性質が、がん細胞の表現型に大きな影響を与えることが知られています。そして腫瘍微小環境に存在する間質細胞は、新規がん治療薬の創薬ターゲットになる可能性を秘めているため、多くの研究者や製薬会社が、その解析に取り組んでいます。

本研究では、腸管腫瘍の微小環境において腫瘍間質の DIO2 が甲状腺ホルモンを局所で活性化させ、腫瘍血管の増生を促して腫瘍の成長に寄与することを見出しました。DIO2 を特異的に阻害する化合物が開発されれば、大腸がんの腫瘍微小環境を標的とした新しい治療法の開発につながる事が期待されます。また、今後の詳しい解析が必要ですが、さまざまな腫瘍組織で DIO2 が腫瘍血管の増生を促進している可能性もあります。

研究支援

学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (C)「臨床応用を指向した大腸がん進展における甲状腺ホルモンの役割の解明」(研究代表者：小島康、17K07191)

用語解説

腫瘍微小環境

腫瘍組織には、がん細胞以外の細胞も複数、多量に含まれていて、がん細胞と相互作用しているとされます。がん細胞、それ以外の細胞、そして複雑な相互作用をまとめて「腫瘍微小環境」と総称します。

間質

生物学では、上皮成分以外を間質と呼びます。腫瘍生物学では、腫瘍組織内で、がん細胞以外の細胞や細胞外基質（コラーゲンなど）に占拠されている領域が間質と呼ばれています。

甲状腺ホルモン

甲状腺より分泌されるホルモン。ヨウ素（ヨード）が含まれて、特に生体のエネルギー活動の調節に重要な役割を果たすとされています。

2型脱ヨウ素酵素 (DIO2)

甲状腺からは、不活性型の甲状腺ホルモンが多く分泌されます。それを活性化するために必要な特殊な酵素です。

COX-2 (コックスツー)

生体で炎症を促進する酵素の一つです。消炎鎮痛剤アスピリンが作用する酵素の一つです

血管新生

すでにある血管から新しい血管が生えてくることをいいます。腫瘍の種類にもよりますが、腫瘍組織では血管新生が盛んに起こるとされています。

掲載論文

【タイトル】

Stromal iodothyronine deiodinase 2 (DIO2) promotes the growth of intestinal tumors in *Apc*^{Δ716} mutant mice

【著者】

Yasushi Kojima, Yuriko Kondo, Teruaki Fujishita, Emi Mishiro-Sato, Rie Kajino-Sakamoto, Makoto Mark Taketo, Masahiro Aoki*

*Corresponding author

【掲載誌】

Cancer Science (日本癌学会の機関誌)

問合せ先

<研究に関すること>

愛知県がんセンター

がん病態生理学分野 分野長

青木正博

〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1

Tel : 052-762-6111 (内線 7050)

E-mail : msaoki@aichi-cc.jp

<広報に関すること>

愛知県がんセンター

運用部経営戦略室

川津、鈴木

Tel : 052-762-6111 (内線 2511)

Fax : 052-764-2963

E-mail : kosuzuki@aichi-cc.jp