



特定の遺伝子変異を持つ大腸がん細胞が生き残るのに重要な因子を発見

—新しい大腸がん治療法の開発につながることを期待—

ハイライト

- 初期の大腸がんを再現する遺伝子改変マウスにおいて、MyD88 という分子の働きを抑制すると、腸管腫瘍の数が大きく減少しました。
- マウスの大腸腫瘍オルガノイド培養で MyD88 の働きを抑制すると細胞死が誘導されますが、正常大腸組織オルガノイド培養で MyD88 を抑制しても影響がないことを明らかにしました。
- MyD88 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。

大腸がんはがんの中でも患者数が多く、本邦の部位別がん死亡率をみると大腸がんは第2位(男性で第3位、女性では第1位)であり、効果的な治療法が必要とされています。MyD88(用語解説1)は細胞外からの刺激を細胞内に伝える分子の一つで、これまでに MyD88 が大腸がんの形成に関わることを示唆する報告はありましたが、その詳細は不明でした。

がん病態生理学分野の青木正博分野長の研究グループは、京都大学医学部附属病院先端医療研究開発機構(iACT)大腸がん新個別化治療プロジェクト(武藤誠プロジェクトリーダー)との共同研究により、遺伝子改変により初期の大腸がんを再現するマウスモデル(*Apc*変異マウス、用語解説2)において、MyD88の働きを抑制すると、腫瘍細胞の増殖低下や細胞死の増加を伴って腫瘍形成が強く抑制されることを見出しました。また、MyD88の抑制により、腸管腫瘍の成長を促進する JNK-mTORC1 経路(用語解説3)の活性が低下すること、細胞死回避に重要な NF- κ B 経路(用語解説4)や腫瘍細胞の増殖を促進する Wnt 経路(用語解説5)も強く抑制されることを明らかにしました。*Apc*変異マウスの腸管より作製した正常オルガノイド培養(用語解説6)と腫瘍オルガノイド培養を用いた実験の結果、MyD88の抑制により、腫瘍オルガノイドでは細胞死が誘導されましたが、正常オルガノイドには大きな変化は見られませんでした。さらに、*APC*遺伝子に変異を持つヒト大腸がん細胞株(用語解説7)においても、MyD88の抑制により細胞死が誘導されました。これらの結果から、MyD88の下流で JNK-mTORC1 経路や NF- κ B/Wnt 経路が働き、腸管腫瘍細胞の細胞死回避や増殖に寄与していることが明らかになりました。MyD88を阻害することが *APC*遺伝子に変異を持つ大腸がんの新しい治療戦略となる可能性が期待されます。

本研究の詳細は、2020年11月12日に Springer Nature 社発行の「Oncogene」にオンライン掲載されます。

研究の背景

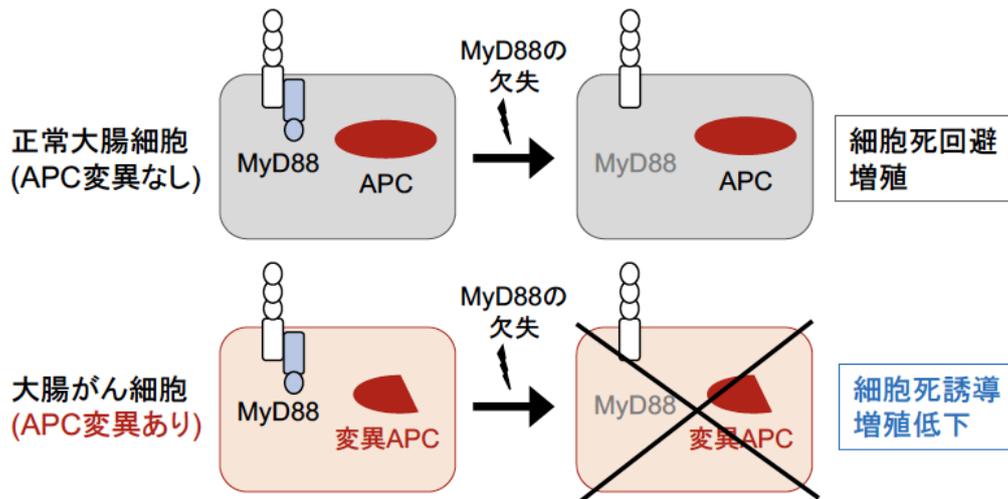
大腸がんはがんの中でも患者数が多く、本邦の部位別がん死亡率をみると大腸がんは第2位（男性で第3位、女性で第1位）であり、効果的な治療法が必要とされています。MyD88は細胞外からの刺激を細胞内に伝える分子の一つで、これまでにMyD88が大腸がんの形成に関わることを示唆する報告がありましたが、その詳細は不明でした。

研究内容と成果

1. 遺伝子改変により初期の大腸がんを再現するマウスモデル (*Apc* 変異マウス) において、MyD88の働きを抑制すると、腸管腫瘍の数が大きく減少しました。また、この時、腫瘍細胞の増殖が低下し、細胞死が引き起こされていました。
2. *Apc* 変異マウスの腸管腫瘍において、腸管腫瘍の成長を促進する JNK-mTORC1 経路の活性化が炎症性サイトカインである IL-1 β （用語解説 8）により誘導されること、MyD88の欠失により、JNK-mTORC1 経路の活性が低下し、その下流で低酸素関連因子 HIF-1 α （用語解説 9）の働きも低下することを見出しました。
3. *Apc* 変異マウスの腸管腫瘍において、MyD88の欠失により、細胞死回避に重要な NF- κ B 経路や、腫瘍細胞の増殖を促進する Wnt 経路も強く抑制されることを見出しました。
4. *Apc* 変異マウスの腸管組織より作製した正常オルガノイド培養と腫瘍オルガノイド培養を用いた実験の結果、MyD88の欠失により、腫瘍オルガノイドでは細胞死が誘導されましたが、正常オルガノイドには大きな変化は見られませんでした。
5. *APC* 遺伝子に変異を持つヒト大腸がん細胞株においても、MyD88の機能抑制により、細胞の増殖が減少し、細胞死が引き起こされることを確認しました。
6. 以上の結果から、*Apc* 変異を持つ腸管腫瘍細胞が細胞死を回避して生き残るためには MyD88の働きが重要なこと、MyD88の下流では JNK-mTORC1-HIF-1 α 経路や NF- κ B/Wnt 経路が働いていることが明らかになりました。

今後の展望

本研究では、MyD88の働きを抑制すると、正常腸管上皮細胞にはほとんど影響がありませんが、*Apc* 変異を持つ腸管腫瘍細胞の増殖が抑制され、細胞死が誘導されることを見出しました（図）。この研究成果は、*APC* 変異を持つ大腸がん細胞では MyD88 がアキレス腱となりうることを示しており、MyD88の働きを阻害する化合物が開発されて臨床で使用できるようになれば、*APC* 変異を持つ多くの大腸がんに対する新しい治療戦略につながることを期待されます。



研究支援

日本学術振興会 科学研究費補助金 新学術領域研究(研究領域提案型)「酸素を基軸とする生命の新たな統合的理解」(研究協力者:青木正博、JP26111001)

日本学術振興会 学術研究助成基金助成金 基盤研究(C)「Apc 変異腸管腫瘍における MyD88 経路の役割解明と治療標的の探索」(研究代表者:梶野リエ、JP18K07254)

用語解説

1. MyD88

IL-1 β シグナル経路と TLR 経路で働くアダプター分子。免疫細胞(自然免疫応答)での働きがよく知られていますが、大腸がんの発生母体となる腸管の上皮細胞でも発現しています。

2. Apc 変異

Apc (ヒトでは APC と表記) 遺伝子の変異は大腸がん患者の約 80%において生じており、大腸がん発生の初期に生じる遺伝子変異であると考えられています。Apc 遺伝子がコードするタンパクは Wnt 経路(用語解説 7)の構成因子で、変異により Wnt 経路が常に活性化した状態になります。

3. JNK-mTORC1 経路

この細胞内シグナル伝達経路の活性化により大腸がん細胞の増殖が増加し、腫瘍の成長を促進します。

4. NF- κ B 経路

免疫反応において中心的役割を果たす細胞内シグナル伝達経路ですが、これ以外にも、細胞増殖や細胞死など数多くの生理現象に関与しています。

5. Wnt 経路

大腸がんの多くで APC 遺伝子の変異などにより活性化される細胞内シグナル伝達経路で、がん細胞の増殖を促進します。

6. オルガノイド培養

臓器に由来する、その臓器に特異的な種類の細胞を集合体として培養する手法です。幹細胞、前駆細胞、腫瘍細胞などから形成され、足場となるゲルに埋め込んで培養することで、3 次

元立体構造を形成して生育します。

7. ヒト大腸がん細胞株

大腸がん患者の腫瘍組織にある腫瘍上皮細胞から樹立された細胞株（無制限に増殖を続ける細胞）です。

8. IL-1 β

炎症反応を媒介する炎症性サイトカインと呼ばれる因子の一つです。

9. HIF-1 α

低酸素環境下で安定化して血管新生などを促進する因子ですが、腫瘍組織内では酸素濃度に依存せずに発現が上昇して機能する場合がありますことが知られています。

掲載論文

【タイトル】

Synthetic lethality between MyD88 loss and mutations in Wnt/ β -catenin pathway in intestinal tumor epithelial cells

【著者】

Rie Kajino-Sakamoto, Teruaki Fujishita, Makoto Mark Taketo, Masahiro Aoki*

*Corresponding author

【掲載誌】

Oncogene

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

運用部経営戦略課

細井・鈴木

Tel : 052-762-6111 (内線 2511)

Fax : 052-764-2963

E-mail : kosuzuki@aichi-cc.jp