

The inflammatory pathway in gastrointestinal tumorigenesis

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/34842

【総説】

消化器がん発症における炎症反応の役割

The inflammatory pathway in gastrointestinal tumorigenesis

金沢大学がん進展制御研究所腫瘍遺伝学研究分野

大 島 浩 子

はじめに

約150年前にRudolf Virchowは、腫瘍内には多くの白血球が存在しており、「がんの発症は炎症に起因する」という説を提唱した。現在までに、悪性腫瘍の15-20%が慢性的な感染症に起因して発症していると考えられている。例えば、胃癌では*Helicobacter pylori*、肝癌ではhepatitis B and C virus、子宮頸癌ではhuman papilloma virusの感染が発がんに関与することが知られている(図1)。一方で、すべての癌の約30%は喫煙が要因であり、約20%は肥満が関与していると報告されている。最近の研究報告では、喫煙と肥満の双方が、肺や肝臓での炎症反応誘導の引きがねになることが示されており、それが腫瘍発生を促進する可能性が考えられている。これらの結果から、今日では、炎症反応が、“hallmarks of cancer”のひとつの基準として考えられている。

これまでの疫学研究から、非ステロイド抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)を常用している人達は、消化器癌の発症率が少ないことが報告された。NSAIDsは、プロスタグランジン合成酵素のシクロオキシゲナーゼ(COX)-1とCOX-2を阻害する。これまでの研究結果から、COX-2の下流で産生されるプロスタグランジンE₂(PGE₂)が腫瘍発生に大きな役割を果たしていると考えられている。一方、炎症性サイトカインは、腫瘍間質に形成される微小環境で発現し、そのようなサイトカインシグナルも下流の転写因子を活性化し、発がんに関与していることが報告されている。それらの中でも、腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor (TNF)-α)とその下流で活性化するNF-κB、インターロイキン(IL)-6とその下流のStat3は、炎症に起因した腸管腫瘍発生に重要な役割を果たしている。さらに、NF-κBは、COX-2、IL-6、TNF-αの発現を誘導しており、これらのシグナルの活性化が腫瘍の微小環境の炎症ネットワークを形成し

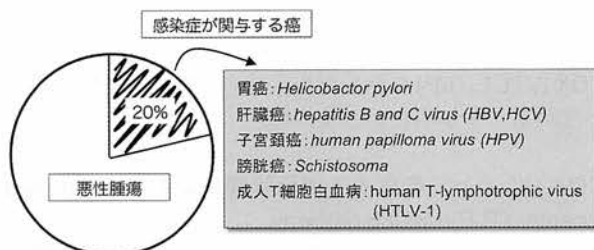


図1. 悪性腫瘍における慢性感染症の関与。約20%のがんが慢性感染症が関係すると考えられている。その多くは、胃癌、肝癌、子宮頸癌などが占める。

ていると考えられている。この総説では、これらの炎症シグナルが消化管腫瘍発生にどのように関わっているのかについて、我々の行なってきたマウスモデルを用いた研究結果を中心に考察する。

消化管腫瘍発生モデルマウス

消化管腫瘍発生における炎症反応の役割について、いくつかの自然発がんマウスモデルが研究に用いられている。*Apc*^{Δ716}マウスと*Apc*^{Min}マウスは、それぞれ*Apc*遺伝子のコドン716番目と850番目にヘテロで蛋白翻訳終止変異が挿入されている¹⁾²⁾。これらのマウスで、もう一方の正常*Apc*遺伝子がLOHなどで欠損するとWnt/ β -cateninシグナルが活性化し、それに起因して腸管全域にポリープが発生する(図2)。ヒト大腸癌の約80%で、*Apc*遺伝子の変異が見つかっており、それ以外では β -cateninをコードする*Cttnb1*遺伝子の変異が見つまっている。どちらの変異もWnt/ β -cateninシグナルが活性化される。

一方、潰瘍性大腸炎やクローン病を含む、炎症性大腸炎(IBDs)は、大腸癌を発症するリスクが高いことが知られている。IBDに関連する大腸癌では、炎症反応が関与しており、炎症に伴って形成される微小環境が腫瘍発生に重要である。化学発癌物質のAOMの処置後、DSSを投与することで、マウスの結腸には潰瘍から発生する大腸癌、colitis-associated colon cancer (CAC)が発症する。AOM処理により*Cttnb1*遺伝子に変異が入ることによって、Wnt/ β -cateninシグナルの活性化がおり、それが腫瘍発生のイニシエーションとなる。一方、DSS投与は、マウスの大腸に潰瘍を伴う炎症を引き起こし、これが腫瘍発生のプロモーションに作用する。これらの結果から、AOM/DSSモデルは、広くCACの発症、また

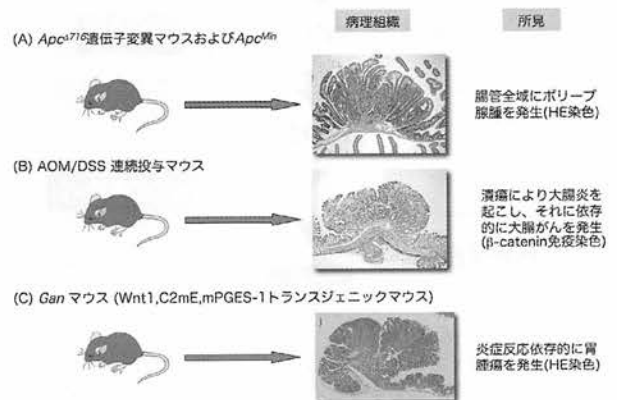


図2. 消化管腫瘍を発生する各種マウスモデルと病理学的所見。

IBDから発症する大腸癌のモデル動物として利用されている³⁾ (図2)。リンパ球の欠損した*Rag2*^{-/-}マウスは、大腸の感染による炎症に対して、感受性が高いことが報告されている。*Rag2*^{-/-}マウスの結腸に*Helicobacter hepaticus*を感染させると、このマウスは、短期間でCACを発症する。このモデルシステムも同様にIBDに関連したCACのモデルとして使われている。

胃癌の約30-50%でWnt/ β -cateninシグナルの活性化が認められている。このことは、胃癌の、ある種類のものには、Wntシグナルが腫瘍発生の原因である可能性を示している。一方、*Helicobacter pylori*の感染は、胃癌の重要なリスクファクターであり、*Helicobacter pylori*感染で起こる胃炎では、COX-2の発現が有意に増加している。また、COX-2の発現上昇は、*Helicobacter pylori*の除菌によって減少する。以上の結果を受けて、我々はこれまでに、胃粘膜上皮細胞でWnt1遺伝子を発現する*K19-Wnt1*トランスジェニックマウスと、同じく胃粘膜上皮細胞でCOX-2とmPGES-1の両方を発現する*K19-C2mE*トランスジェニックマウスを作製した。それぞれ、*K19-Wnt1*は、Wntシグナルの活性化を、*K19-C2mE*は、*Helicobacter pylori*の感染を再現している。これらの二つのトランスジェニックマウスを交配し、*K19-C2mE/K19-Wnt1*マウス (*Gan*をマウス) を作製した。*Gan*マウスの胃粘膜上皮では、ヒトの胃癌のように、WntシグナルとCOX-2/PGE₂ pathwayの双方のシグナルが活性化している。したがって*Gan*マウスは、炎症依存的胃癌を発症するマウスモデルと位置づけることができる (図2)。

消化管腫瘍におけるCOX-2/PGE₂/EP2 pathway

Familial adenomatous polyposis (FAP) の患者にNSAIDsを服用すると、大腸ポリープ数が減少することが報告された。さらに、化学発癌剤によって大腸に腫瘍を発生させる動物モデルを使用した実験から、NSAIDsの処理が大腸がん発生を抑制することが報告された⁴⁾。NSAIDsの標的因子は、炎症反応や腫瘍で重要な役割があるとされている、誘導性のCOX-2と、house-keeping遺伝子で、恒常的に発現が認められるCOX-1である (図3)。重要なことに、*Apc* ^{Δ 716}と*Apc*^{Min}マウスでCOX-2をコード

する*Ptgs2*遺伝子を欠損させると、腫瘍発生が著しく抑制された⁵⁾。このことから、COX-2は腸管ポリープ発症に重要な役割を担っていることがわかった。興味深いことに、COX-1をコードする*Ptgs1*遺伝子を、*Apc*ノックアウトマウスで欠損させても、同じようにポリープの数が減少した⁶⁾。このことは、COX-2の発現が誘導される前のポリープ発生初期の段階で、COX-1経路に依存したプロスタグランジンが重要である可能性が示された。プロスタグランジンは、15-PGDHで代謝されて不活性化される。15-PGDHをコードする*Hpgd*遺伝子を*Apc*^{Min}マウスで欠損させると、腸管に発症するポリープの数が大きく増加した。さらに、*Ptgs2*を高発現したマウスに、化学発癌剤を処理すると腫瘍発生が増加した。これらのことは、PGE₂が腫瘍発生に重要な役割を果たしていることを示唆している。

COX-2の下流で合成されるプロスタグランジン、PGE₂には4つの受容体があり、それぞれEP1, EP2, EP3, EP4である。この中で、EP2をコードする*Ptger2*遺伝子を欠損させた*Apc* ^{Δ 716}マウスではポリープ発症が顕著に抑制された。一方で、EP1とEP3を欠損させてもポリープ発症に変化はみられなかった。また、EP2レセプターを介したPGE₂シグナルが、 β -cateninのリン酸化を抑制することによって大腸癌細胞のWnt/ β -cateninシグナルを直接活性化することも報告された。これらの結果から、COX-2/PGE₂ pathwayは、様々なPGE₂機能を通して、腸管の腫瘍発生に関与している可能性が示された。

Microsomal PGE synthase-1 (mPGES-1) は、PGH₂をPGE₂に変換する酵素で、mPGES-1はCOX-2と同様に胃癌や大腸癌で発現が誘導されている。mPGES-1をコードする*Ptges*遺伝子を欠損させた*Apc* ^{Δ 716}マウスやAOM投与マウスでは、どちらも腸管のPGE₂量が低下し、腫瘍形成が有意に減少した。これらのことから、COX-2とmPGES-1の双方の発現は、PGE₂シグナルを誘導することにより、腫瘍形成に関与していることが示唆された。

胃癌においては、約70%の症例でCOX-2発現の誘導が報告されている。また、mPGES-1の発現上昇も報告されていることから、COX-2/PGE₂経路が胃癌発生にも重要であることが示唆されている。*K19-C2mE*トランスジェニックマウスでは、胃粘膜のPGE₂量の増加により炎症反応が起こり、粘膜の化生と過形成が発症する。一方、*K19-Wnt1*トランスジェニックマウスでは、胃粘膜でWntシグナルが活性化するが、それだけでは前がん病変の発症でとどまり、腫瘍発生には至らない。重要なことに、*Gan*マウス (*K19-C2mE*マウスと*K19-Wnt1*マウスを交配して作った複合マウス) は、100%の効率で胃に腫瘍を発症する⁷⁾。この胃腫瘍は、COX-2阻害薬やEP4阻害薬の投与で抑制が認められる。したがって、COX-2/PGE₂/EP4を介した炎症反応が胃癌発生に関わっていることが明らかとなった。

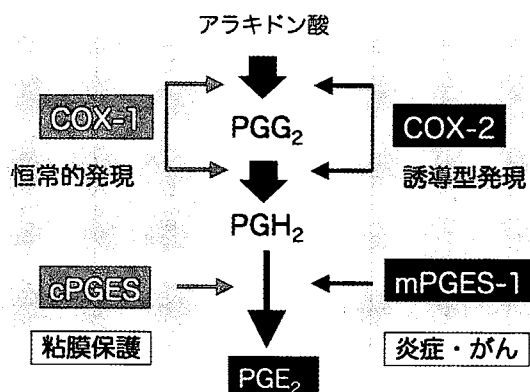


図3. アラキドン酸カスケード

アラキドン酸を基質として、COX-1、COX-2はプロスタグランジンH₂ (PGH₂) を生合成する。PGH₂は、cPGESまたはmPGES-1によりPGE₂へと変換される。炎症およびがん組織では、誘導型のCOX-2とmPGES-1の発現が誘導されてPGE₂が産生する。

COX-2によって発症する消化管腫瘍におけるToll-like receptor (TLR)/MyD88 pathway

マウスの腸管ポリープやヒト大腸のポリープ組織での、COX-2やmPGES-1の発現は、主に上皮細胞ではなく、マクロファージや線維芽細胞で認められる。*Lkb1*,

Smad4, *Cdx2*の各遺伝子のノックアウトマウスでは、消化管に過誤腫性の腫瘍発生が認められる。この腫瘍組織像は、*Apc*ノックアウトマウスで発症する腺腫性ポリープとは異なるものである。これらの過誤腫でも、COX-2とmPGES-1の発現が、上皮細胞ではなく間質の細胞で認められる。したがって、腫瘍の種類に関係なく、COX-2/PGE₂経路は腫瘍の間質細胞で誘導されることが明らかとなった。

これまでの報告から、腸管粘膜の恒常性に常在菌の感染刺激が関与していることが示唆されている。Toll-like receptors (TLRs) は、pattern-recognition receptorのファミリーで、微生物が産生する分子を検知する。*MyD88*は、TLRによって誘導される炎症性サイトカイン産生に必要なアダプター分子である。TLR2/4や*MyD88*をコードする*Tlr2/4*や*Myd88*遺伝子を欠損させると、DSSによって誘発される消化管潰瘍の粘膜修復機能が低下することが報告された⁹⁾。このことは、TLR/MyD88を介した感染刺激のシグナルが、傷ついた粘膜の再生の過程で重要であることを示している。さらに、間質のマクロファージがDSS投与で誘導される潰瘍の粘膜修復に必要なことも報告されている。これらのことから、TLR/MyD88シグナルが間質のマクロファージで活性化されている可能性が考えられる。したがって消化管腫瘍発生過程では、TLR/MyD88に依存した組織再生システムの誘導により、がん細胞増殖が促進している可能性も考えられる。

マウスにDSSを処理すると、炎症をおこした大腸粘膜に浸潤しているマクロファージでCOX-2発現が誘導され、PGE₂が産生される。しかし、この発現誘導は、TLR/MyD88経路を欠損したマウスでは認められない。このことから、大腸潰瘍で発現誘導のおこるCOX-2は、症状の発症に重要な役割をになっていると考えられる。AOM/DSS処理で発症する大腸癌は、*Tlr4*ノックアウトマウスで、有意に発症が抑制される。さらに、骨髄移植の結果、骨髄由来細胞でTLR4を欠損したマウスは、炎症依存的に大腸癌を発症した。これらの結果から、上皮細胞に対する細菌感染刺激がTLR/MyD88シグナルを刺激し、これによって間質のマクロファージが活性化し、その結果として、腫瘍間質でCOX-2/PGE₂経路が誘導すると考えられた。

*Apc*遺伝子変異マウスの腸管では、大腸炎を発症せずpolypを発生する。つまり、IBD由来の腫瘍と比べて、散発性大腸癌でのCOX-2の発現メカニズムは、AOM/DSSモデルとは異なる。しかし、*Apc^{Min}Myd88^{-/-}*マウスは、*Apc^{Min}Myd88^{+/+}*と比較して、腸管ポリープ発症が著しく減少した⁹⁾。また、*Apc^{Min}Myd88^{-/-}*マウスで発症したポリープでは、COX-2の発現誘導が抑制されていた。骨髄移植を用いたキメラマウス実験により、上皮細胞での*MyD88*発現が、ポリープ発症に重要であることが報告された。これらの結果から、IBDに関与しない大腸癌においても、上皮細胞におけるTLR/MyD88経路を介してCOX-2の発現が誘導されることが重要だと考えられた。

この様に、感染刺激に起因したCOX-2発現誘導が腫瘍発生に重要だとすると、胃では腸管に比べて組織にいる菌が少ないために、COX-2発現が十分に誘導されない可能性が考えられた。したがって、*Helicobacter pylori*感染

による胃癌発生の重要なメカニズムの1つとして、TLR/MyD88シグナルを介したCOX-2の誘導が、重要であると考えられた。

TLRの働きとして、内因性のリガンド、例えばheat shock proteinやextracellular matrixなどの様々な生成物を感知することが知られている。腫瘍細胞の増殖は周囲の組織を破壊するので、それによりTLRの内因性のリガンドが放出される可能性も考えられる。この様なリガンドがTLRを活性化し、これが、マクロファージでのCOX-2発現を誘導するメカニズムの1つと考えられる。このような“cancer-induced inflammation”の考え方は、感染症に関連しない癌における炎症性微小環境の形成機構の1つではないかと考えは始めている。

潰瘍から発症する癌におけるCOX-2の“paradox”

上述の様にCOX-2活性を阻害すると、消化管腫瘍形成は顕著に抑制される。しかし、DSS処理による大腸粘膜の損傷は、COX-2を阻害することでより悪化する。また、COX-2遺伝子ノックアウトマウスにDSSを処理すると、野生型マウスよりも炎症が重篤になり、症状が悪化した。PGE₂の重要な役割の1つに、消化管粘膜の保護がある。この働きをCOX-2阻害薬が遮断することによって、DSS処理したマウスの粘膜修復が阻害されたと考えられる。また、COX-2ノックアウトマウスをAOM/DSSで処理すると、炎症反応が重篤となり、野生型マウスよりも腫瘍数が有意に増加した。これは*Apc*ノックアウトマウスで、COX-2遺伝子を欠損すると有意にポリープ数が減少することと、一貫性がない。重篤なIBDの場合は、COX-2/PGE₂経路を抑制すると、さらに炎症が重篤になり、サイトカインシグナルの活性化が高くなるため、PGE₂がなくても腫瘍形成にはそれで十分である、という可能性も考えられる。

消化管腫瘍形成におけるTNF- α /NF- κ Bシグナル浸潤

TNF- α は、炎症反応のkeyとなる分子の1つである。TNFは、もともと“tumor-necrotizing factor” (腫瘍壊死因子)として同定された。しかし、これまでの研究結果から、TNF- α は腫瘍発生を促進させる因子としての働きが示されている。TNF- α はNF- κ Bを活性化し、NF- κ Bはその下流で炎症に関与する因子COX-2、IL-6、IL-8そしてTNF- α の発現を誘導する。いくつかのモデル動物を使った研究から、TNF- α /NF- κ B経路が腫瘍発生と深く関わっていることが示されている。

IKK β をコードする*Ikk β* を骨髄細胞でコンディショナリにノックアウトして、NF- κ Bを特異的に抑制した結果、AOM/DSS処理による腫瘍発生は抑制された。また、TNF- α 受容体のノックアウトマウスを使って、AOM/DSS処理を行なうと、炎症反応が抑制されて腫瘍発生も減少した。TNF- α 受容体のノックアウトマウスに野生型マウスの骨髄を移植すると、このマウスでもAOM/DSS処理で腫瘍発生が抑制された。これらの結果から、骨髄由来細胞でのTNF- α 刺激が、腫瘍発生には重要であることが示された。

CCL2特異的な受容体CCR2をコードする*Ccr2*遺伝子を欠損させたマウスにAOM/DSS処理を行なうと、マクロ

ファージ浸潤が抑制され、腫瘍発生数も減少した。CCL2は、単球やマクロファージの走化性に関わるケモカインである。この結果は、オートクラインかパラクラインにより、TNF- α がマクロファージを活性化させ、それによるNF κ Bの活性化が腸管腫瘍形成の進展に重要であることを示している。TNF- α の抗体を*Apc*ノックアウトマウスに投与し、TNF- α を抑制すると、腸管のポリープ発症は抑制された。つまり、TNF- α /NF- κ Bの活性化は、IBD由来の大腸癌だけでなく、散発性に発症する大腸癌でも重要な役割を担っていると考えられる。

胃腫瘍発生におけるTNF- α /NF κ B経路の役割について、*Gan*マウスを使った実験はまだ行っていない。しかし、TNF- α 遺伝子を欠損した*K19-C2mE*マウスを作製した結果、*Tnf*^{+/+}*K19-C2mE*マウスと比較して、*Tnf*^{-/-}*K19-C2mE*マウスは、COX-2/PGE₂経路の発現が継続しておこっているにも関わらず、胃粘膜の炎症と過形成病変が消失した¹⁰⁾。この結果から、PGE₂に由来した胃炎で活性化したTNF- α /NF κ B経路は、炎症依存的な胃がん発生に関与している可能性が考えられた。

消化管腫瘍におけるIL-6/gp130/Stat3 pathwayの関与

NF κ Bで誘導されるサイトカインの中にIL-6がある。IL-6は、免疫反応、細胞の生存、細胞死、増殖等に重要であることが示されている。大腸癌を含むがん患者、あるいは発がんモデルマウスの腫瘍組織や血清で、IL-6の発現量が上昇していることが報告されている。IL-6は、IL-11などとの共通受容体であるgp130を介してシグナルを細胞内へ伝え、これによりStat3が活性化する。Stat3は炎症依存的な癌の発生に関与していることが報告されている。例えば、AOM/DSSで発症する炎症誘導大腸がんの発生は、腸上皮細胞でのStat3やIL-6遺伝子の欠損で抑制された。これらのマウスでは、腫瘍細胞の生存や増殖が抑制されていた。一方、gp130を介するStatシグナルを持続的に活性化しているgp130^{F/F}マウスでは、AOM/DSSで誘導される大腸癌の発生が抑制された。これらの結果は、上皮細胞でのStat3の活性化が、腸管腫瘍発生において重要な役割を果たすことを示唆している。

これまでに、gp130^{F/F}マウスは、炎症細胞浸潤を伴う胃癌を発症することが報告されている¹¹⁾。さらに、このgp130^{F/F}マウスでStat3遺伝子をヘテロで欠損させると炎症細胞の浸潤が減少し、胃癌の発症が抑制された。これらの結果は、Stat3は胃がん発生にも重要であり、さらに、腫瘍の炎症性微小環境のネットワーク活性化に関与していることが示唆された。Transforming growth factor (TGF)- β シグナルは、上皮細胞の分化の促進に関与している。そのため、TGF- β のシグナルを遮断することで、消化管腫瘍の発生は促進されると考えられている。gp130^{F/F}細胞のStat3の活性化は抑制性のSmad7を誘導し、TGF- β に対する感受性を低下させる。これが、Stat3が腫瘍促進に働くメカニズムの1つではないかと考えられる。IL-11は、IL-6サイトカインファミリーのメンバーの1つであり、IL-11もgp130を介したシグナルを伝達する。興味深いことに、gp130^{F/F}マウスでIL-11遺伝子を欠損させると、胃腫瘍形成が抑制された。IL-11は、ヒト、およびマウス胃がん組織でその発現の上昇が認め

られることから、IL-11/Stat3経路もIL-6/Stat3経路と同様に腫瘍発生を促進する重要なシグナルと考えられる。

炎症細胞は腫瘍と促進、あるいは抑制に働く

炎症性サイトカインやプロスタグランジンを産生する主な細胞は、腫瘍組織間質に浸潤するマクロファージである。腫瘍随伴マクロファージ (Tumor-associated macrophage: TAM) は、腫瘍の発生、そして転移に関与していることが報告されている。TAMは、炎症、浸潤、血管新生、転移等のがんへの関与、特徴によって分類される。マクロファージは、classical M1型およびalternative M2型に分類されているが、がん浸潤するTAMは、M2あるいはM2-like型であると報告されている(図4)。乳癌において、CD4⁺TcellがマクロファージをM2型に分化させるのに作用していることが報告されている。また、最近では*Apc*^{Min}マウスの腸腫瘍ではCOX-2がTAMをM2型へ分化させていることが報告された。これらのことから、COX-2/PGE₂シグナルは、炎症性微小環境においてマクロファージを腫瘍促進に働くM2あるいはM2-likeに分化させるのに重要ではないかと考えられる。重要なことに、*Apc* ^{Δ 716}マウスとマクロファージの働きを欠損するop/opマウスとの交配実験を行なった結果、ポリープの成長が有意に抑制された。さらに、CCL2遺伝子ノックアウトマウスにAOM/DSS処理をすると、マクロファージ浸潤が抑制され、同時に大腸がん発生が抑制された。これらの結果から、マクロファージはIBDに関連した腫瘍の発生だけでなく、散発性の大腸癌発生にも関与していることが示唆された。*Gan*マウスの胃腫瘍では、マクロファージを減少させると、上皮細胞の萎縮性変化と間質細胞の細胞死が誘導された。これらのことから、マクロファージは、上皮細胞と間質細胞の両方の維持に重要な役割があると考えられた。

Apc ^{Δ 468}マウスの腸管腫瘍では、肥満細胞がポリープ内に浸潤して、これらがTNF- α を発現することが報告されている。*Apc* ^{Δ 468}マウスに、肥満細胞を欠損する*Kit*変異マウスから骨髓移植すると、有意にTNF- α の発現が低下し、ポリープ形成が抑制された。このことは、腫瘍微小環境の炎症ネットワークでは、マクロファージ、肥満細胞の双方とも重要であることを示している。

一方で、*Apc* ^{Δ 468}マウスに*Rag2*^{-/-}マウスから骨髓移植してもポリープ形成に変化は起こらなかった。この結果は、*K19-C2mE*マウスで*Rag2*^{-/-}を欠損させても胃の表

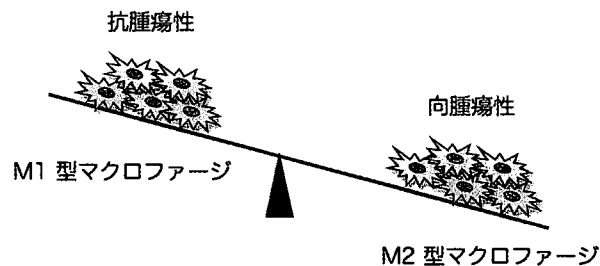


図4. 腫瘍組織におけるマクロファージ分化のバランス。

M1型マクロファージが異物貪食により抗腫瘍性に作用するのに対して、M2型マクロファージは血管新生や増殖因子産生などにより発がん促進(向腫瘍性)に作用する。がん組織では、マクロファージ分化のバランスがM2型に傾いていると考えられる。

現型に変化が認められなかったことと一致している。これらの結果は、腸管腫瘍の形成過程で、炎症性ネットワークの構築にリンパ球は必要ないことを示している。しかし、これまでにCD4⁺CD25⁺制御性T細胞を*Apc^{Min}*に移植すると腫瘍細胞の壊死が誘導され、腸管ポリープ形成が有意に減少することが報告された。さらに、このようなポリープ形成の減少は、IL-10ノックアウトマウスから採取した制御性T細胞を移植した実験では認められなかった。

*Helicobacter hepaticus*を感染させた*Rag2*^{-/-}マウスにCD4⁺CD25⁺T細胞を移植すると、腸管の潰瘍や腫瘍形成が抑制される。しかし、IL-10ノックアウトマウスから採取したCD4⁺CD25⁺T細胞を移植しても、AOM/DSS投与による大腸癌発生は抑制されなかった。IL-10は、炎症反応に抑制的に作用するサイトカインである。よって、IL-10を発現する制御性T細胞が炎症性ネットワークの形成を抑制することによって、腫瘍形成を抑制していることが示された。また、CD25⁺Foxp3⁺T cellは、*Apc^{Min}*マウスのポリープに浸潤している。これらの細胞は、IL-10を発現していないが、かわりにIL-17を産生している。ポリープ組織では、抗炎症性の制御性T細胞(Foxp3⁺, IL-10⁺, IL-17⁻)が、炎症性制御性T細胞(Foxp3⁺, IL-10⁻, IL-17⁺)に変化している可能性が考えられた。実際に、*Apc^{Min}*マウスでIL-17 α 遺伝子を欠損させると、炎症性サイトカインの産生とポリープ形成が抑制される。このことは、T細胞が産生するIL-17が腸管のポリープ形成に重要であることを示している。

結 論

腫瘍組織における炎症性ネットワークの形成と、その役割の可能性について図5に示す。腸管の感染や腫瘍細胞由来の内因性リガンドは、上皮細胞のTLRを刺激してMyD88を活性化する。上皮細胞のTLR/MyD88経路の活性化は、TNF- α /NF κ Bシグナルを介して間質細胞で

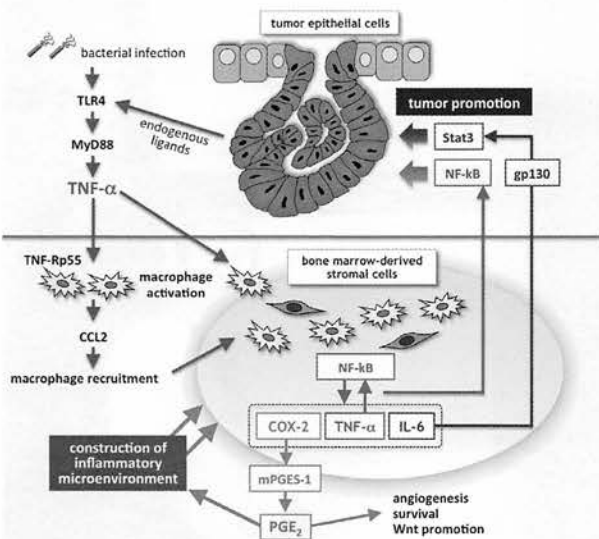


図5. がん組織における炎症性微小環境の模式図
がん組織間質ではマクロファージを中心とした微小環境が形成され、COX-2、TNF- α 、IL-6などの発現が誘導される。これらの刺激により活性化されるPGE₂、NF- κ B、Stat3は間質、上皮に作用して発がんを促進する。(Oshima H. et al J Gsstroenterol 47: 97-106, 2012より Springerの許可を得て掲載)

COX-2の発現を誘導し、PGE₂産生を促す。疫学研究や遺伝学的研究から、消化管の腫瘍形成にはCOX-2の発現とその下流で産生されるPGE₂が重要であることが示されている。NF κ Bは、TNF- α 、IL-6、COX-2の発現を誘導し、マクロファージにおいてもTNF- α が活性化される。TNF- α はこのように上皮細胞と間質細胞の双方で活性化され、これらの細胞でNF κ Bも活性化されて、腫瘍形成に関わっている。一方、IL-6は、上皮細胞でgp130を介して、Stat3を活性化する。その結果、上皮細胞の細胞増殖を増加させ、細胞死を減少させる。COX-2/PGE₂経路は、このような炎症性の微小環境の形成に深く関わっている。また、TNF- α /NF κ BやIL-6/Stat3経路が活性化していれば、COX-2/PGE₂経路が抑制されていても腫瘍形成は促進されると考えられる。炎症性微小環境では、マクロファージだけでなく、肥満細胞や、IL-17を発現するT細胞が腫瘍形成に関わっていると考えられる。それゆえに、腫瘍組織における炎症性ネットワークを標的とすることで、消化管腫瘍の効果的な予防や、治療の可能性を示すことが出来ると考えられる。

謝 辞

本総説執筆等にあたり助言を頂きました金沢大学がん進展制御研究所、腫瘍遺伝学研究分野、大島正伸教授に感謝します。また、本研究において実験の補助をしてもらいました、渡邊真奈美技師補佐員に感謝いたします。

文 献

- 1) Oshima M, Oshima H, Kitagawa K, Kobayashi M, Itakura C, Taketo M. Loss of *Apc* heterozygosity and abnormal tissue building in nascent intestinal polyps in mice carrying a truncated *Apc* gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 4482-4486, 1995
- 2) Moser AR, Pitot HC, Dove WF. A dominant mutation that predisposes to multiple intestinal neoplasia in the mouse. *Science* 247: 322-324, 1989
- 3) Tanaka T, Kohno H, Suzuki R, Yamada Y, Sugie S, Mori H. A novel inflammation-related mouse colon carcinogenesis model induced by azoxymethane and dextran sodium sulfate. *Cancer Sci* 94: 965-973, 2003
- 4) Gialdiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hyland LM, Celano P, Booker SV, Robinson CR, Offerhaus GJ. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 328: 1313-1316, 1993
- 5) Oshima M, Taketo MM. COX selectivity and animal models for colon cancer. *Curr Pharm Des* 8: 1021-1034, 2002
- 6) Clulada PC, Yhompson MB, Mahler JF, Doyle CM, Gaul BW, Lee C, Tian HF, Morham SG, Smithies O, Langenback R. Genetic disruption of *Ptgs-1*, as well as *Ptgs-2*, reduces intestinal tumorigenesis in *Min* mice. *Cancer Res* 60: 4705-4708, 2000
- 7) Oshima H, Oshima M. Mouse model of gastric tumors: Wnt activation and PGE₂ induction. *Pathol Int* 60: 599-607, 2010
- 8) Fukuta M, Chen A, Vamadevan AS, Cohen J, Breglio K, Krishnareddy S. Toll-like receptor-4 promotes the development of colitis-associated colorectal tumors. *Gastroenterology* 133: 1869-1881, 2007
- 9) Rakoff-Nahoum S, Medzhitov R. Regulation of spontaneous intestinal tumorigenesis through the adaptor protein Myd88. *Science* 317: 124-127, 2007
- 10) Oshima M, Oshima H, Matsunaga A, Taketo MM. Hyperplastic gastric tumors with spasmodic-expressing metaplasia caused by tumor necrosis factor- α dependent inflammation in cyclooxygenase-2/microsomal prostaglandin E synthase-1 transgenic mice. *Cancer Res* 65: 9147-9151, 2005
- 11) Tebbutt NC, Giraud AS, Inglese M, Jenkins B, Waring P, Clay FJ, Malki S, Alderman BM, Graill D, Hollande F, Heath JK, Ernst M. Rediprotal regulation of gastrointestinal homeostasis by SHP2 and STAT-mediated trefoil gene activation in *gp130* mutant mice. *Nat Med* 8: 1089-1097, 2002