

課題番号 30

## 炎症性腸疾患関連大腸発癌における 低分子量 GTP 蛋白 Ral の機能解析

### [1] 組織

代表者：仲瀬 裕志

(京都大学医学部附属病院 内視鏡部)

対応者：堀内 久徳教授

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：松浦 稔 (京都大学消化器内科)

本澤 有介 (京都大学消化器内科)

研究費：物件費20万円

### [2] 研究経過

近年、IBD 患者数は増加傾向にあるため、早期の癌診断は極めて重要であり、とりわけその発癌機序に基づく診断法の確立は臨床上重要な課題である。今回、IBD 大腸発癌モデルおよび IBD 患者検体を用いて、炎症性大腸発癌の機序における Ral の役割を解明し、さらに Ral 発現解析法を用いた炎症性大腸腫瘍悪性度の評価法確立を目指す。以下、研究活動状況の概要を記す。

現在まで、東北大学加齢研究所の堀内教授と数回にわたり、京都大学附属病院で研究の進行状況ならびに今後の進め方について打ち合わせをおこなってきた。

### [3] (3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第1に、R 申請者らは Ral-GAP $\alpha$ 2K0 マウスおよび野生型マウスに対してデキストラン硫酸投与による急性および腸炎モデルを作製し、(a) 腸炎誘導後の組織の炎症の程度の評価、および組織中のサイトカイン産生の評価を行った。その結果、Ral-GAP $\alpha$ 2K0 は野生型マウスに比し、非常に激しい急性腸炎が生じることが確認された。組織中の炎症性サイトカインでは IL-17 の発現が野生型マウスに比べて、Ral-GAP $\alpha$ 2K0 マウスにおいて高いことが示された。

第2に、マウスに大腸指向性の変異原 Azoxymethane (AOM) 2.5mg/kg を腹腔内投与後、

2.5%デキストラン硫酸 (DDS) の経口投与 (1 週間投与:2 週間休薬) を3 サイクル繰り返すことにより、炎症性大腸癌を誘導した。野生型マウスに比べて Ral-GAP 遺伝子欠損マウスでは、平坦型の大腸腫瘍が生じ、この腫瘍は IBD 関連の前癌病変と考えられる dysplasia の形態に非常に類似していることが示唆された。

第3に、ヒト IBD 患者検体を用いた予備解析において、大腸粘膜における Ral の遺伝子発現は非炎症部位、炎症部位、IBD 関連腫瘍性病変の順に増強することが見出された。

### (3-2) 波及効果と発展性など

ヒト IBD 患者の検体を用いた炎症性発癌の機序解明については、p53 やメチル化などによる遺伝子変異、増殖因子、シグナル伝達など様々な角度から研究が進められてきた。しかしながら、今回申請者らが着目した Ral の炎症性大腸発癌における検討は、国外および国内において未だに行われてはいない。**申請者らの最終目標は、IBD 関連大腸腫瘍の診断マーカーとしての Ral 定量評価の確立である。**この結果は、増加し続ける IBD 患者の治療方針決定において重要な役割を果たすことになり、しいては患者 QOL 向上につながるものと期待される。

### [4] 成果資料

- (1) Yoshino T, Nakase, H, Horiuchi H, Chiba T. The role of Ral in colitis-associated cancer in mice. (Poster Presentation) The 2nd JGSE International Topic Conference March 23, 2013