

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)
吉野 琢哉 (京都大学消化器内科)

研究費：物件費 30 万円

[2] 研究経過

近年、炎症性腸疾患（以下：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に重要な課題である。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いる。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。
第1に、Ral-GAP α 2 KO マウス脾細胞から CD4(+)CD62L(+)を抽出し、Rag2KO に移入した。その結果、野生型マウスの CD4(+)CD62L(+)を移入したマウスに比べて、腸管炎症は増強されていた。粘膜局所のサイトカインの発現を検討した結果、IL-1 β , IL-6, および IL-17 の発現誘導が著明となっていた。

第2に、RaGAP α 2 KO マウスへ AOM+デキストラン硫酸投与による炎症性大腸癌誘導モデルを作製した。野生型マウスに比べ、RaGAP α 2 KO マウスでは Colitic cancer 類似の浸潤型の大腸癌が観察された。この結果から Ral は炎症局所のサイトカイン発現を増強させ、炎症性大腸癌誘導に関連する分子であることを示唆している。

第3に、我々はこのモデルを使用し、抗 TNF α 抗体、抗 IL-6 抗体投与をおこなうことによる腫瘍抑制効果を確認した。

(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。

加えて、今回我々は Ral が IL- β の発現に関与する新知見を得た。現在、Ral と Inflammation との関連を明らかにするために、我々は引き続き研究を進めている。本研究の継続は、Ral の innate immunity system

における役割が明らかとなる可能性が高い。その結果は、新しい研究領域の開拓に結びつき、今後の発展が期待される。

[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