

課題番号 41

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：20 万円

[2] 研究経過

炎症性腸疾患 (IBD) の長期経過症例では、腸炎を背景とした大腸癌を合併するリスクが高くなることが知られている。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の解明は臨床上重要な課題である。



Ras family の一つである Ral はいくつかのエフェクター分子を介して、種々の細胞機能を制御していることがわかってきている。Ral の GEF は 6 遺伝子同定されておりそのうち 4 つは、ヒト癌で高頻度に活性化型変異を来し、癌化・癌悪性化に重要な働きをしている。今回、IBD 大腸発癌モデルを用いて、炎症性大腸発癌機序における Ral の役割について検討を行い、その結果を報告する。

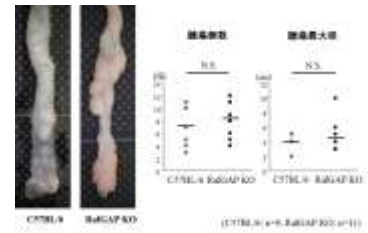
研究活動状況の概要：研究打ち合わせについては、堀内教授と常にメールで研究状況の進捗の報告を行ってきた。また、京都大学附属病院で研究の進行状況ならびに今後の進め方について打ち合わせをおこなってきた。

[3] 成果

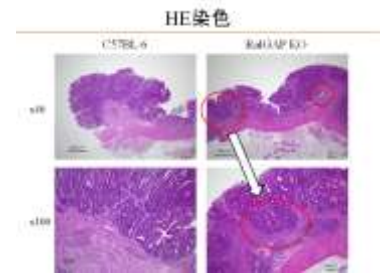
(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。
 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 (WT) マウスと Ral-GAP 遺伝子欠損マウスでは、腫瘍個数、腫瘍径には差が認められなかった。

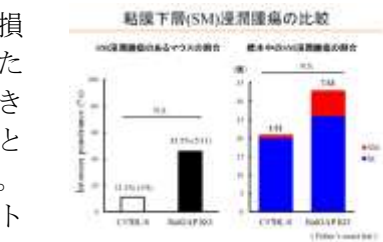


しかしながら、Ral-GAP 遺伝子欠損マウスに認められた腫瘍は SM 浸潤をきたす傾向が強いことが明らかとなった。また、すでにヒト IBD 患者検体を用いた予備解析において、大腸粘膜における Ral の遺伝子発現は非炎症部位、炎症部位、IBD 関連腫瘍性病変の順に増強することが見出されている (H24 度研究成果報告済み)。一般に、Colitis-associated cancer (CAC) は、早期から深部浸潤の傾向特徴を有する。以上のことから、Ral の発現増強が、CAC が有する深部浸潤能に影響を及ぼすことが示唆された。現在、上記の現象についてその機序解明に取り組んでいる。

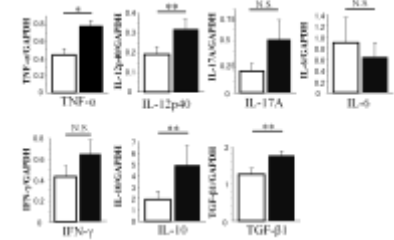


免疫学的な検討

では、Ral-GAPKO マウスでは、定常状態で IL-12 を始めとするサイトカインの発現が大腸粘膜で



増強していることが明らかとなった。しかしながら、腸炎が誘導されない定常状態では、WT マウスと



Ral-GAP 遺伝子欠損マウスでは病理学的な差は認められない。つまり、Ral の増強により、腸管局所には microscopic な炎症が常に生じており、本結果は RalGAPKO マウスの腸管粘膜状態が、人 IBD 患者の臨床的寛解期における腸管粘膜の状態と似ている結果を示唆するものとなった。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により、IBD 関連腫瘍性病変における Ral の重要性（深部浸潤能に影響を及ぼす）が明らかとなり、今後は Ral を標的とした治療介入の必要性が示唆される。また、本共同研究で新たに発見された自然免疫における Ral の役割を明らかにすることで、炎症性腸疾患のみならず他の自己免疫疾患の病態解明に結びつく知見が得られる可能性が高い。

今後も、本共同研究の発展が腫瘍学と免疫の観点から期待される。

[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
2. 南尚希, 吉野琢哉 パネルディスカッション「炎症性腸疾患関連腫瘍のサーベイランス」
演題名 「腸炎関連発癌における Ral の関与についての検討」
日本消化器病学会近畿支部第 102 回例会
開催日：2015 年 2 月 21 日