

【基盤研究(S)】

生物系(医歯薬学Ⅱ)



研究課題名 炎症を背景とした消化器発癌過程における ゲノム不安定性の生成機構の解明

京都大学・大学院医学研究科・教授

ちば つとむ
千葉 勉

研究分野：医歯薬学・内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：上部消化管学（食道、胃、十二指腸）、下部消化管学（小腸、大腸）、肝臓学

【研究の背景・目的】

最近、様々な感染そしてそれによる炎症が発癌の母地となることが注目されています。特に消化器病の領域では、ヘリコバクタ・ピロリ感染による慢性胃炎から胃癌が発症すること、またC型、B型肝炎ウイルス感染による慢性肝炎から肝癌が発症すること、さらに潰瘍性大腸炎から大腸癌が発症することなど、炎症が発癌に深く関与することが分かってきました。

一方癌細胞には遺伝子の消失や変異など、様々な遺伝子の異常が存在しており、それが発癌に重要な役割を果たすことが良く知られています。特に最近の大規模な遺伝子変異の解析によって、一つのがん細胞には平均約60-90個の遺伝子変異が存在することが報告されました。このように遺伝子変異は発癌に非常に重要な役割をはたしていますが、しかしながら炎症から癌が生じる過程で、どのようにして遺伝子変異が蓄積していくのかはまだよく分かっていません。

一方、遺伝子異常は通常様々な方法によって抑えられています。しかしながら私たちの体の中には、生理的に常に遺伝子変異が生じている細胞が一つだけあります。それはBリンパ球で免疫グロブリンを産生する細胞です。免疫グロブリン（抗体）は様々な外界の抗原（微生物や花粉などのアレルギー物質など）に反応することによって、これらから身を守る役割を果たす分子です。したがって多数の抗原に対応するためには、数多くの種類の免疫グロブリンが産生される必要がありますが、ところが免疫グロブリンの遺伝子はたった一つしかありません。このためB細胞では、ひとつの免疫グロブリン遺伝子に様々な遺伝子変異を入れることによって、多数の異なった免疫グロブリンを産生できるしくみになっています。この際、この免疫グロブリン遺伝子に遺伝子変異を入れるのに必須の役割を果たしている分子がAIDといわれるもので2000年に発見されました。このAIDは私たちの体の中で、自らの遺伝子(DNA)に変異を入れることのできるたった一つの分子ですが、すでに述べたように通常はBリンパ球でしか発現していません。ところが私たちは2007年に、このAIDが胃炎や肝炎などの炎症の際に、それぞれヘリコバクタ・ピロリ菌やC型肝炎ウイルスなどによって胃粘膜、肝細胞で産生されるようになることを見出しました。そしてさらにそのAIDが免疫グロブリンではなく、胃や肝臓の細胞の様々な遺伝子に変異を入れて、その結果癌の発症を促進させていることを明らかにしました。

このようにAIDは遺伝子変異を入れることができる、ある意味非常に危険な分子ですが、私たちは炎症でこのAIDが産生されるようになることが、炎症から癌が発症する原因の一つではないかと考

えています。そこで今回の研究では、このAIDが炎症の場で、どのように産生されて、どのように遺伝子変異を入れて、そしてさらにその結果どのように癌が発症するのか、を追求していきたいと考えています。

【研究の方法】

- 1) 炎症発癌におけるAIDの普遍的な役割を明らかにします。
- 2) AIDが臓器によってなぜ異なる遺伝子に変異を入れるのかを明らかにします。
- 3) AIDが様々な種類の遺伝子変異を入れる理由を明らかにします。
- 4) 発癌にはメチル化という現象が重要な役割を果たしていますが、このメチル化とAIDによる遺伝子変異の関係を明らかにします。
- 5) 発癌では組織の幹細胞が癌化に重要と考えられていますが、この幹細胞とAIDの関係を明らかにします。

【期待される成果と意義】

近年発癌の研究は、メチル化などのいわゆるエピジェネティックといわれる遺伝子の修飾が重要であると考えられています。しかしながら上述のように、遺伝子変異はやはり発癌で中心的な役割を果たしています。しかし現在まで、炎症でどのようにして遺伝子変異が蓄積されるのかはほとんど分かっていませんでした。さらに遺伝子変異を誘発する分子が私たちの体内に存在することも分かっていませんでした。今回の研究では、炎症から癌が生じる過程で、遺伝子変異が導入される機序が明らかとなり、さらにそれがもともと私たちが持っている分子、AIDによって誘導されることが明確になることで、新しい発癌の機序を提示できるものと期待されます。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Matsumoto Y, Marusawa H, Kinoshita K, Endo Y, Kou T, Morisawa T, Azuma T, Okazaki IM, Honjo T, Chiba T: Helicobacter pylori infection triggers aberrant expression of activation-induced cytidine deaminase in gastric epithelium. Nat Med 13:470-476: 2007.
- Endo Y, Marusawa H, Kou T, Nakase H, Fujii S, Fujimori T, Kinoshita K, Honjo T, Chiba T: Activation-induced cytidine deaminase links between inflammation to colitis-associated colorectal cancers. Gastroenterology 135: 889-898:2008.

【研究期間と研究経費】

平成21年度－24年度
120,200千円