

【基盤研究(S)】

生物系(医歯薬学Ⅱ)



研究課題名 炎症からの消化器発癌におけるゲノム・エピゲノム異常の統合的解析と生成機構の解明

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】

消化器癌はわが国の癌死の最も多くをしめるが、その発症の背景には感染症や炎症の持続が重要な役割をはたしている。一方、発癌過程では様々な癌関連遺伝子に変異や欠失などのゲノム異常が生成・蓄積する。興味深いことに、ヒト慢性胃炎やウイルス肝炎などの慢性炎症組織においては、発癌前の早期から発癌関連遺伝子に変異がみられることが明らかになりつつあり、感染・炎症からの発癌過程における遺伝子異常の蓄積の機序が注目されている。

申請者らは、遺伝子編集酵素 Activation induced cytidine deaminase (AID)がヒト DNA 配列に遺伝子変異や組み換えを導入する作用をもつことに着目し研究を進めた結果、(1)マウスの消化器系臓器に AID が持続発現すると発癌を生じること、(2)ヒト臨床検体では、胃炎、肝炎、大腸炎、胆管炎、食道炎など慢性炎症を伴った上皮細胞では AID 発現を認めるとともに、*p53* などの発癌関連遺伝子に変異が蓄積していること、(3)炎症性サイトカイン刺激やピロリ菌、肝炎ウイルス感染などが誘因となり、消化器系上皮細胞に AID 発現が誘導されること、を明らかにしてきた。以上の成績は、消化器系臓器の炎症を背景とした発癌過程において、異所性に発現した AID がゲノム異常を導入して発癌に関与している可能性を強く示唆するものである。しかしながら炎症からの発癌過程で生じるゲノム、エピゲノム異常の全体像やその分子機構については十分明らかではない。本研究では、(1)炎症を背景とした消化器癌の発症過程において多段階的に生じる、ゲノム/エピゲノム異常を経時的かつ統合的に解析し、(2)ゲノム/エピゲノム異常生成の分子機序を AID に焦点を当てて明らかにすることを目的とする。

【研究の方法】

本研究では、AID を持続発現させたマウスの消化器系組織、慢性肝炎・胃炎・大腸炎などのヒト臨床検体組織、を解析対象とし、次世代シーケンサー技術を駆使することにより、AID の作用により生じるゲノム・エピゲノム異常の全体像の解明を目指す。ゲノム異常の解析には、ヒト・マウスの全 exon 領域をカバーする whole exome キャプチャーシステムを用いて、全エクソン配列中のゲノム変化を次世代シーケンサーにより同定・解析する。エピゲノム解析は、解析対象検体から全 DNA を抽出し、メチル化結合蛋白を用いてメチル化されている DNA 断片を結合させることにより、DNA メチル化を受けている遺

伝子領域を特異的に抽出する。引き続き、次世代シーケンサーを用いて包括的に塩基配列変化を解析しコントロールサンプルと比較することにより、AID の持続発現により生じたエピゲノム変化の全体像を検討する。また、消化器系幹・前駆細胞をラベルしたモデルマウスに慢性炎症刺激を加え、経時的に各臓器の幹細胞マーカー陽性細胞を分離・精製し、組織幹細胞に誘導された AID 発現量変化と、幹・前駆細胞に生成・蓄積したゲノム変化の全体像を包括的にとらえることにより、炎症発癌過程において組織幹細胞にもたらされる遺伝子変化と、組織幹細胞が癌細胞の発生源として果たす役割を検証する。

【期待される成果と意義】

発癌過程では多くの遺伝子異常が生成・蓄積するが、これまでは癌の遺伝子変化は外的要因 (mutagen) で生じると考えられてきた。しかしながら、生体内に存在する内因性 mutagen である AID の作用に着目することにより、感染や炎症からの発癌過程におけるゲノム・エピゲノム異常の生成の分子機構の一端が解明できることが期待される。また、次世代シーケンサー技術を駆使することにより、胃癌、肝癌、大腸癌といった本邦できわめて頻度の高い炎症発癌におけるゲノム・エピゲノム異常生成の相互関係の全体像を統合的に理解することを目指す。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Takai A, Marusawa H, Watanabe T, Chiba T, et al.: Targeting activation-induced cytidine deaminase prevents colon cancer development despite persistent colonic inflammation. *Oncogene* 31:1733-1742:2012.
- Matsumoto Y, Marusawa H, Chiba T, et al.: *Helicobacter pylori* infection triggers aberrant expression of activation-induced cytidine deaminase in gastric epithelium. *Nature Medicine* 13:470-476:2007.

【研究期間と研究経費】

平成 24 年度 - 26 年度
132,100 千円

【ホームページ等】

http://www.med.kyoto-u.ac.jp/J/grad_school/introduction/1304/