The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	炎症性腸疾患関連大腸癌におけるサイトメガロウイルス感染の関与
Author(s)	仲瀬, 裕志
Citation	癌と人. 2013, 40, p. 32-33
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/24907
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

炎症性腸疾患関連大腸癌における サイトメガロウイルス感染の関与

仲 瀬　裕 志*

クローン病や潰瘍性大腸炎をはじめとする炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease: 以下IBD）は腸管特異的に炎症が生じ、生涯治療の継続が必要とされる原因不明の難治性疾患であります。本邦において、IBD患者は増加の一途をたどっており、さらに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報告されている。近年、大腸癌症例の報告が急増していることから、IBDに関連した発癌機序の解明は極めて重要な臨床的課題となっています。IBDの**難治および重症化の要因の１つとしてサイトメガロウイルス**（Human Cytomegalovirus：**以下HCMV**）**感染が注目されてきています**。HCMVは生体内では、線維芽細胞、上皮細胞、マクロファージ、平滑筋および内皮など多くの組織細胞で増殖し、汎臓器向性を示すのが特徴です。HCMVは炎症性サイトカインにより再活性化されることがわかっています。CMVが感染したマクロファージは主として炎症性サイトカインを産生するマクロファージとなり、局所の炎症を持続させることが証明されてきました。我々は、粘膜生検組織中からDNAを抽出し、Real time PCR法をもちいることで、HCMVの再活性化を検討してきました。その結果、IBD患者におけるHCMV再活性化は主として腸管炎症粘膜で認められることがわかってきました。このことから、**腸管局所免疫機構の破綻（持続的な腸管炎症）がHCMVの再活性を促進⇒種々のサイトカインの誘導⇒慢性炎症を増悪⇒IBD関連発癌に関連する**ものと推測されていますが、現在までCMV感染と炎症性疾患関連大腸癌との関連は明らかとはなっていませんでした。そこで、今回我々は、(1)CMV感染IBDマウスモデルを作製することで、CMVと炎症性大腸癌との関与の研究に取り組みました。さらに、(2)ヒト炎症性大腸癌およびsporadic colon cancerの検体用いて、CMVの存在および癌周辺組織における炎症性サイトカインの変化についても検討いたしました。

CMV感染IBDモデルを用いた発癌機構の解明：我々は自然腸炎発症マウスであるT cell receptor (TCR) α KO（Th2サイトカイン優位）マウスにMouse CMV (以下：MCMV) を潜伏感染させることに成功し、世界で初めてのCMV感染IBDモデルを作製しました（in revision）。これらのマウスにおいては、腸炎が生じるとともに大腸粘膜局所でのMCMVの再活性化が確認されており、腸炎の程度は非感染IBDマウスに比べて明らかに増強していることが明らかとなった。このことからも、このモデルマウスはヒトIBDのCMV感染にきわめて病態が類似したものであると確信しています。この新たなモデルマウスを用いて炎症性大腸癌の機序におけるCMVの関与について検討をはじめました。MCMV感染TCRα KOマウスの炎症腸管部位ではIL4, IL-13のみならず、TNF-α,IL-6, IL-17の遺伝子発現が亢進していました。しかしながら、この感染マウスを経過観察していましたが、感染成立後30週を超えても、腫瘍形成が確認されませんでした。そこで、このマウスモデルにAzoxymethane (AOM) 2.5mg/kgを腹腔内投与後したところ、20~24週以降で大腸に腫瘍形成が確認されるようになりました。MCMV感染IBDマウスおよび非感染IBD

マウスと比較検討した結果、感染マウスにおいて、腫瘍数ならびに腫瘍径は非感染 IBD マウスに比べて増加していました。腫瘍部位および腫瘍周辺における IL-23, IL-6, IL-17 および TGF-β の腸管内での発現を Real time-PCR 法を用いて検討した結果、非感染 IBD マウスに比して、感染 IBD マウスでこれらサイトカインの発現増強が確認されました。従って、MCMV 感染による局所サイトカイン発現の増強が腫瘍の増殖に関与することが示唆されました。

ヒト炎症性大腸癌検体を用いた CMV 関連の検討：私たちはさらに潰瘍性大腸炎患者の検体においても同様の検討を行いました。潰瘍性大腸炎患者の生検、手術標本の非炎症粘膜、炎症粘膜、腫瘍性病変（dysplasia を含む）を用いて検討いたしました。非常に興味深い点は、CMV 感染合併の潰瘍性大腸炎患者においては、非感染群と比べると局所の TNF-α, IL-6 および IL-17 の発現が増強しており、これは我々のモデルマウスの結果と一致していました。CMV 感染が確認された炎症性大腸発癌では、浸潤性が強い傾向となっていました。現在、腫瘍の組織学的悪性度と CMV 感染との関連について、検討中であります。

今後さらなる検討を積み重ねることにより、CMV 感染が炎症性大腸発癌の発育、進展におよぼす影響を解明していきたいと考えております。最後になりましたが、大阪癌研究会より学術研究助成金を賜りましたことを心より御礼申し上げます。貴財団のますますのご発展を祈念いたします。

＊京都大学消化器内科　内視鏡部
平成 23 年度一般学術研究助成金交付者