

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	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

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 の再活性化を促進⇒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 の検体を用いて、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、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 TCR α 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