The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	癌と炎症の関係の解明に向けて
Author(s)	村上, 正晃
Citation	癌と人. 2014, 41, p. 50-51
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/36339
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

癌と炎症の関係の解明に向けて

村 上　　正 晃*

私たちの研究グループでは、癌と炎症の関係を研究しています。実は癌と炎症の関係ははっきりと判っていません。それは、炎症が癌を排除することもあれば、逆に、炎症が癌の悪性化を増大する場合も有るからだと考えられています。この関係をはっきりと示すことができない理由の１つとして「炎症とは何か？」あるいは「炎症はどのように引き起こされるか？」が判らなかったことにありました。

炎症とはどのような現象のことを示すのでしょうか？炎症の例として判りやすい現象は蚊に刺された部位に現れます。蚊に刺された部位は、赤くなり、腫れて、痛がゆくなり、熱を持って、指先などを刺されればものをつかみづらくなります。これらは炎症の５つの症状として病理学の教科書にも書いてある「発赤、腫脹、疼痛、発熱、機能障害」です。蚊に刺された場合、これらの症状は通常は１週間以内に認められなくなります。このような一過性の炎症は「急性炎症」と定義されます。一方、これら炎症が長期間維持される事も多々有り、そのような状況は「慢性炎症」と呼ばれ多くの病気、病態に関係があります。例えば、慢性炎症が関節内で生じれば、関節リウマチになり、脳で生じれば、多発性硬化症、アルツハイマー病などと考えれば判りやすいと思います。

私たちは、２００８年に、炎症の発生、維持に重要な機構「炎症アンプ」（当初は IL-6 アンプ）を発見してこの機構の解析を続けてきました[1]。炎症アンプは、線維芽細胞、血管内皮細胞などの非免疫系の細胞にて IL-17 や IL-6 刺激によって２つの転写因子「NF κ B」と「STAT3」が同時に活性化した時に生じる過剰な NF κ B の活性化で、局所的に大過剰量の遊走因子「ケモカイン」が発現して、その場に多くの細胞の浸潤を誘導して恒常性が破綻します[2]。特に、そのような状態で痛みや臓器の機能障害が生じたものを私たちが慢性炎症性疾患と認識します。炎症アンプの活性化を中心に考えれば、炎症アンプの活性化が慢性的に生じれば、慢性炎症を生じて病気、病態を形成することになります。

２０１３年はじめには、炎症アンプの正の制御遺伝子と標的遺伝子の同定を行うゲノムワイドスクリーニングも終了して、それぞれ１０００個、５００個以上の遺伝子からなる遺伝子リストが得られました。それらリスト中の遺伝子に、既知のヒト疾患関連遺伝子が入っているかを遺伝学的に解析してみると、対照群と比較して有意に高い割合にて存在する事が判りました。その関連疾患も、自己免疫疾患ばかりではなく、メタボリック症候群、神経変性疾患、アレルギー、アトピーを含むその他の炎症性疾患と幅広く存在しました[3]。これらヒト疾患関連遺伝子であり、炎症アンプの正の制御遺伝子であり、標的遺伝子であるものに「ErbB1」が有りました。ErbB1 とは増殖因子 EGF の受容体で細胞内領域にはチロシンキナーゼドメインを持ち、そのリガンドは、EGF のほか、アンフィレグリン、エピレグリン、TGF α 、β セルリンが知られています。興味深い事に、これら ErbB1 の５つのリガンドのうち、エピレグリンのみが、炎症アンプの標的遺伝子でありました。つまり、炎症アンプが活性化すれば、ますます炎症アンプが活性化するエピレグリン -ErbB1 系のポジティブフィードバックが形成される可能性が高いことになります。実際に、エピレグリン -ErbB1 系は、関節リウマチ、多発性硬化症、臓器移植などのマウスの疾患モデルでの病態形

成に必須でありました[3-5]。さらに、関節リウマチ、多発性硬化症、動脈硬化などの慢性炎症性疾患の患者さんの血中では対照群と比較してエピレグリン濃度が有意に高いことが判りました[3]。また、ヒトの肺移植後の慢性炎症を生じている病変部の気管上皮細胞基底細胞にはNFκBとSTAT3、さらに、ErbB1の同時活性化が認められて、この周囲でケモカイン、IL－6の発現が高まっていました[6]。これらの結果から、炎症アンプが、ヒトの様々な慢性炎症時に局所で活性化されて病気、病態の発症に関わる事が示唆されました。

さらに、本研究助成金を使用させていただきまして癌関連遺伝子と炎症アンプの関連を調べました。その結果、炎症アンプの関連遺伝子リストには、対象遺伝子リストに比較して有意に高い割合にて癌関連遺伝子が存在する事が判りました。癌の種類別に調べてみると、特に炎症アンプとの関連性が高いものは、脳腫瘍、肺癌、食道癌、胃癌、肝癌、腎臓癌、甲状腺癌が有りました[7]。さらに、複数のヒト癌細胞株を用いてサイトカイン刺激後の炎症アンプの活性化を調べてみるとすべての細胞株にてケモカインの過剰な発現が認められました (unpublished data)。今後は癌のマウスモデルを用いて生体内での癌形成と炎症アンプの活性化との関連を詳細に調べる予定にしています。

最後になりましたが、私たちは、今回の研究助成金のおかげで癌と炎症アンプの関連の解析の第一歩を踏み出すことができました。本結果を切り口に癌形成における炎症の役割を詳細に解析してまいります。また、ここで示した実験結果は、大阪大学大学院生命機能研究科にて多くの共同研究者と行われた炎症アンプの研究をまとめたものであり、ここに深謝いたします。

References

1 Ogura, H. *et al.* Interleukin-17 Promotes Autoimmunity by Triggering a Positive-Feedback Loop via Interleukin-6 Induction. *Immunity.* **29,** 628-636 (2008).

2 Murakami, M. & Hirano, T. A four step model for the IL-6 amplifier, a critical regulator of chromic inflammations in tissue specific MHC class II-associated autoimmune diseases. *Fromtiers Immunology* **2,** 22. doi: 10.3389/fimmu.2011.00022 (2011).

3 Murakami, M. *et al.* Disease-Association Analysis of an Inflammation-Related Feedback Loop. *Cell Reports.* **3,** 946-959 (2013).

4 Lee, J. *et al.* NFκB-triggered positive-feedback for IL-6 signaling in grafts plays a role for allogeneic rejection responses. *J. Immunol.* **189,** 1928-1936 (2012).

5 Arima, Y. *et al.* Regional neural activation defines a gateway for autoreactive T cells to cross the blood-brain barrier. *Cell* **148,** 447-457 (2012).

6 Lee, J. *et al.* IL-6 amplifier activation in epithelial regions of bronchi after allogeneic lung transplantation. *Int Immunol.* **25,** 319-332 (2013).

7 Atsumi, T. *et al.* Inflammation amplifier, a new paradigm in cancer biology. *Cancer Research* (in press).

＊大阪大学大学院生命機能研究科免疫発生学
平成24年度一般学術研究助成金交付者