

## 炎症による消化器発癌の制御機構の解析

谷口浩二

慶應義塾大学 医学部 微生物学・免疫学教室

### 【研究の背景】

消化器癌による死亡率は依然高く、免疫チェックポイント阻害剤(抗 PD-1・PD-L1 抗体療法)も大腸癌では一部を除き有効ではない。慢性炎症が癌の発生や進展に寄与している事が知られており、その中でも炎症性サイトカイン IL-6 が大きな役割を果たしているが、組織再生にどのように寄与するかは明らかではなかった。炎症性腸疾患や大腸癌で活性化している IL-6-gp130 シグナルを腸上皮細胞特異的に活性化させるため、gp130 の恒常的活性化型変異を用い、腸上皮細胞特異的な gp130 トランスジェニックマウス(Villin-gp130 Tg マウス)を作製した。Villin-gp130 Tg マウスの表現型としては、腸が長く太くなり、増殖している未熟な腸上皮細胞の増加と分泌細胞の減少を認め、腸炎モデルで腸炎抵抗性を示した。その表現型を引き起こすメカニズムとして、gp130 の下流で JAK-STAT3 シグナルに加え、Src-YAP-Notch というシグナルが活性化している事を発見した(Taniguchi et al. Nature 2015)。Hippo-YAP 経路は、比較的最近見つかって注目されている経路で、胚性幹細胞、組織の再生や癌で非常に重要な働きをしていると考えられている。さらに腸炎抵抗性においても、gp130 の下流で JAK-STAT3 シグナルに加え、Src-YAP-Notch シグナルが重要な働きを果たしている事を明らかにし、Src-YAP シグナルが炎症性腸疾患の一種であるクローン病患者の腸でも活性化している事を確認した。これは組織損傷時の「炎症」がどのように臓器の「再生」を引き起こすかという「炎症」と「再生」をつなぐひとつのメカニズムだと考えられる。

しかし、消化器癌におけるこれらの炎症に関与するシグナル経路の重要性は検討されていない。

### 【目 的】

IL-6 シグナルの下流では JAK-STAT3 経路が有名であるが、最近、我々は IL-6-gp130-Src-YAP 経路を発見し、腸の再生に重要である事を報告した。本研究では、消化器癌や消化器再生における炎症および gp130-Src-YAP 経路の活性化メカニズムや役割を明らかにし、新規の治療標的・治療法を提唱する事を目的とする。

### 【方 法】

研究方法としては、大腸癌、肝臓癌および肝再生における Src-YAP 経路の活性化メカニズムおよび Src-YAP 経路の役割を明らかにするために、主に以下の 3 つの手法、① 細胞(腸オルガノイド、初代肝細胞、癌細胞株など)を用いた実験、② マウス実験、③ ヒト大腸癌・肝臓癌サンプルの解析、を用いて研究を行った。

### 【結 果】

腸オルガノイドにおいて、がん抑制遺伝子である APC 遺伝子の欠損が Src-YAP 経路や JAK-STAT3 経路の活性化を誘導する事を明らかにした。阻害剤によるこれらの経路の同時阻害は単独阻害に比べてより有効であった。また肝再生モデルにおいても Src-YAP 経路や JAK-STAT3 経路の活性化を認めた。さらにヒト大腸癌サンプルにおいても 60-70%のサンプルでこれらの経路の同時活性化を認めた。

## 【考 察】

再生を促進するシグナルの多くは癌においても活性化している事が知られており、このシグナルが癌においても活性化していれば、癌の新しい治療標的になる可能性がある。Src-YAP 経路と JAK-STAT3 経路は独立したシグナル経路であり、定常状態ではほとんど活性化されておらず、癌や組織再生時に強く活性化が誘導される。そのため、癌におけるよい治療標的と考え、申請者は Src 阻害剤と JAK 阻害剤の同時投与が単独投与よりも癌治療に有効ではないかとの仮説を立て、実際に Src 阻害剤と JAK 阻害剤の同時投与はより効果的である事を確認した。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

今回の研究において Src 阻害剤と JAK 阻害剤の同時投与が癌治療により有効である可能性を明らかにした。Src 阻害剤と JAK 阻害剤はすでに一部が治療薬として他の疾患に承認されたり、治験が行われたりしている。そのため、ヒト癌への臨床応用を早期に行う事が可能と考えられる。JAK-STAT3 経路と Src-YAP 経路は化学療法抵抗性にも関与している事が知られており、通常の化学療法に加えて、Src 阻害剤と JAK 阻害剤を同時に投与する治療法も癌治療により有効なのではないかと考えられる。

## 【参考・引用文献】

Taniguchi K, Wu LW, Grivennikov SI, de Jong PR, Lian I, Yu FX, Wang K, Ho SB, Boland BS, Chang JT, Sandborn WJ, Hardiman G, Raz E, Maehara Y, Yoshimura A, Zucman-Rossi J, Guan KL, Karin M. A gp130-Src-YAP module links inflammation to epithelial regeneration. *Nature*. 2015 5;519(7541):57-62.