

第74回生命科学先端研究センター 学術セミナー

日時：平成23年10月20日（木）午後5時から

場所：杉谷キャンパス 薬学部研究棟II 7階 セミナー室8

講師：大島正伸 先生（金沢大学がん進展制御研究所・教授）

演題：「胃がんマウスにおける感染と炎症の役割」

内容

日本における胃がん罹患率は減少傾向にあるが、胃がんによる死亡率は未だがん全体の2位（2009年）である。胃がんを対象とした新規治療・予防法を開発するためにも、胃がん発生機構を解明することが重要であり、そのためにヒトの胃がんを発生分子機序から再現したマウスモデルの作製を試みた。ヒト胃がんの約50%ではWntシグナル経路が活性化しており、70%以上でプロスタグランジン合成酵素であるCOX-2が発現し、PGE₂産生が誘導されている。そこで、Wnt1、COX-2、mPGES-1の3つの遺伝子を胃粘膜上皮で発現させたトランスジェニックマウス、*Gan*マウスを作製した。*Gan*マウスではPGE₂依存的な慢性炎症反応をともなう胃がんが100%の効率で自然発生し、胃がん組織の遺伝子発現プロファイルは、intestinal-typeのヒト胃がんと類似していた。したがって、*Gan*マウスは、ヒト胃がん研究に有用なマウスモデルと考えられる。

興味深いことに*Gan*マウス胃がん組織では、マクロファージ浸潤が誘導され、粘膜でのTNFやIL-6などの腫瘍促進性の炎症性サイトカイン発現が誘導された。未分化性維持に関与するWntシグナルの活性化により、*Gan*マウス胃上皮細胞は自己複製能を獲得したが、それだけでは腫瘍は発生せず、マクロファージによる炎症性微小環境が、腫瘍細胞の増殖に重要と考えられた。これまでに、炎症性微小環境が上皮細胞のWnt強度を上昇させ、血管新生を誘導し、EGFRリガンドの遊離を促進することなどを明らかにした。さらに、*Gan*マウスを無菌化すると炎症反応が認められなくなり、腫瘍発生が顕著に抑制された。したがって、TLRなどを介した細菌感染刺激が発がん重要な炎症の誘導に関与していると考えられる。

1. Oshima H, Oshima M, Inaba K, and Taketo MM. Hyperplastic gastric tumors induced by activated macrophages in COX-2/mPGES-1 transgenic mice. *EMBO J*, **23**: 1669-1678, 2004.
2. Oshima H, Matsunaga A, Fujimura T, Tsukamoto T, Taketo MM, and Oshima M. Carcinogenesis in mouse stomach by simultaneous activation of the Wnt signaling and prostaglandin E2 pathway. *Gastroenterology*, **131**: 1086-1095, 2006.
3. Oguma K, Oshima H, Aoki M, Uchio R, Naka K, Nakamura S, Hirao A, Saya H, Taketo MM, and Oshima M. Activated macrophages promote Wnt signaling through tumor necrosis factor- α in gastric tumor cell. *EMBO J*, **27**: 1671-1681, 2008.
4. Guo X, Oshima H, Kitamura T, Taketo MM, and Oshima M. Stromal fibroblasts activated by tumor cells promote angiogenesis in mouse gastric cancer. *J Biol Chem*, **283**: 19864-19871, 2008.
5. Oshima H, Hioki K, Popivanova BK, Oguma K, van Rooijen N, and Oshima M. Prostaglandin E2 signaling and bacterial infection recruit tumor-promoting macrophages to mouse gastric tumors. *Gastroenterology*, **140**: 596-607, 2011.
6. Oshima H, Popivanova BK, Oguma K, Kong D, Ishikawa T, and Oshima M. Activation of epidermal growth factor receptor signaling by the prostaglandin E2 receptor EP4 pathway during gastric tumorigenesis. *Cancer Sci*, **102**: 713-719, 2011.

※本セミナーは、大学院医学薬学教育部の単位認定の対象となります。
多数の教職員・学生の来聴を歓迎します。

◎問い合わせ先

山本 博（生命科学先端研究センター准教授）

電話：076-434-7171 メール：hyamahon@cts.u-toyama.ac.jp