

潰瘍性大腸炎による上皮再構築メカニズムと発がんとの関係を解明

–IL-17 シグナル経路に変異を獲得した上皮細胞は発がん過程で陰性に選択される–

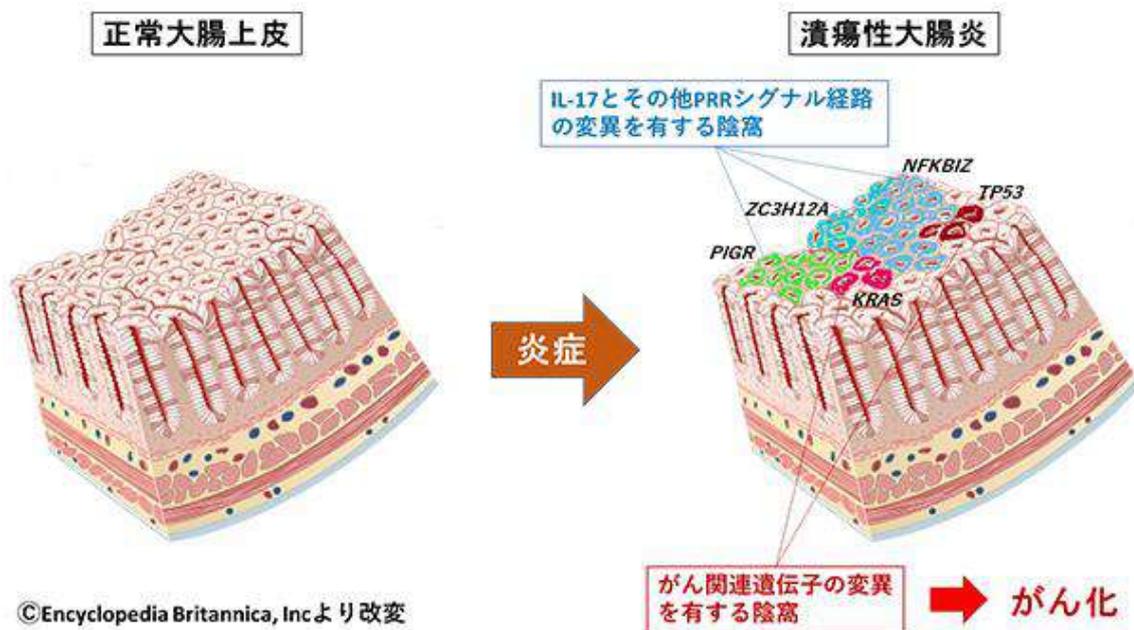
近年、加齢や生活環境によって、すでに見正常に見える組織において、がんに関連した遺伝子変異を獲得した細胞による組織の再構築が生じて、発がんに関係していることが明らかになっています。慢性炎症は非常に多くの人々が罹患する疾患ですが、一方で、がんの主要なリスクとなっていることが知られています。慢性炎症に罹患した臓器では、長期にわたる組織の破壊と再生によって組織の再構築が起こり、その結果、しばしば重大な臓器不全に陥ります。慢性炎症に罹患した組織においては、正常組織とは異なった組織の再構築が生じている可能性が示唆されますが、発がんリスクの上昇と遺伝子変異の観点から、どのような再構築が生じて、発がんに関わるかについては未だ十分に解明されていません。

今回、京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座 小川誠司 教授、垣内伸之助教、同消化器内科学講座 妹尾浩 教授、および東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センター 宮野悟 教授らを中心とする研究チームは、大腸の慢性炎症性疾患である潰瘍性大腸炎に着目し、長期間の炎症に暴露された大腸粘膜と、これを背景として発症する大腸がんの大規模なゲノム解析を通じて、

- (1) 潰瘍性大腸炎の長期罹患患者の大腸上皮は、大腸がんで認められる遺伝子変異の他に、炎症に関わる IL17 シグナル経路の遺伝子変異を獲得した細胞が増加し、直腸では全体の 50~80%の面積がこれらの遺伝子変異を有する細胞によって置き換わっていること
- (2) 潰瘍性大腸炎患者の大腸粘膜で高頻度に認められる IL-17 シグナル経路の遺伝子のうち、NFKBIZ($I\kappa B\zeta$)や ZC3H12A(Regnase-1)の変異は大腸がんではほとんど認められないことに着目し、これらの遺伝子に変異を獲得した上皮細胞は発がんしがたいことを証明しました。

今回の研究結果は、潰瘍性大腸炎の発症メカニズムの解明に資するとともに、NFKBIZ($I\kappa B\zeta$)や ZC3H12A(Regnase-1)を標的とした潰瘍性大腸炎や大腸がんの新規治療薬やその予防法の開発に重要な手がかりを与える知見で、今後これらの分子を標的とした新規治療薬の開発が期待されます。

本研究成果は、2019 年 12 月 19 日に国際学術誌「Nature」にオンライン掲載されました。



図：本研究の概要図

論文情報

タイトル Frequent mutations that converge on the NFKBIZ pathway in ulcerative colitis

雑誌 Nature

DOI 10.1038/s41586-019-1856-1

日文发布全文

http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2019/191219_1.html

文：JST 客观日本编辑部翻译