

腫瘍（消化管）グループ



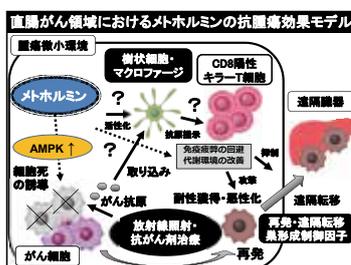
木村 沙織（2013年卒）



浜田 和也（2014年卒）

局所進行直腸癌におけるメトホルミンによる免疫環境の変化の解明と治療効果に関連するバイオマーカーの探索

直腸がんは術後局所再発率が結腸がんと比較して高率で予後が悪いことから、局所制御および再発率の改善が重要とされています。本研究で着目するメトホルミンは、2型糖尿病の経口血糖降下薬として広く利用されていますが、近年、各種がんの発生率低下や臨床予後の改善に相関するとの報告がなされています。一方で、最近、マウス担がんモデルを使用した研究において、メトホルミンの投与により腫瘍局所でのCD8陽性T細胞数が増加するなど、宿主免疫細胞の賦活による抗腫瘍効果を示唆する研究報告がなされています。大腸がんにおいても、メトホルミンは主に抗腫瘍エフェクターT細胞を誘導することで宿主免疫賦活を惹起することが示唆されていますが、エフェクターT細胞誘導に際して樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞、あるいはミエロイド系細胞の機能制御のメカニズムについては未だ解明されていません。また、抗がん剤治療および放射線照射併用下におけるメトホルミンの免疫調節機構についても詳細は明らかになっていません。本研究では、メトホルミンの臨床的な治療効果を検証すると同時に、大腸がんにおいてメトホルミン投与による宿主の抗腫瘍エフェクター細胞に及ぼす作用効果について精査し、免疫賦活を介した抗腫瘍効果とその分子メカニズムを明らかにすること、メトホルミンと放射線照射あるいは抗がん剤併用療法の相乗効果および抗腫瘍免疫への影響を検証することで、直腸がんにおける再発および転移の予防・治療法の確立に資する科学的エビデンスの集積を目的としています。



大腸癌の増殖・転移におけるArid5aの機能解析

大腸では炎症性腸疾患に起因する癌のみならず、孤発性大腸癌においても炎症シグナル経路が癌の発生や進展に寄与することが知られている。サイトカインの産生レベルの調節機構の一つとして、RNA結合蛋白（RNA-binding protein, RBP）の一つであるAT-rich interactive domain-containing protein 5A（Arid5a）が免疫細胞、特にマクロファージにおいてIL-6などの炎症性サイトカインの安定性と発現調節に重要と報告されてきた。癌微小環境において、免疫細胞からの炎症性サイトカインが癌細胞に働くparacrine作用だけではなく、癌細胞が産生する炎症性サイトカインが癌細胞に働くautocrine作用があることがわかっている。免疫細胞においてArid5aは炎症性サイトカイン発現調節に重要であるが、上皮細胞におけるArid5aの機能解析は行われていない。我々は、大腸癌の進展において、Arid5aは免疫細胞のみならず大腸癌細胞内でも重要な因子であると考え、実験を行っている。現在、大腸癌細胞株においてArid5aの過剰発現やknockdownを行うことで、大腸癌の増殖における影響を調べる実験を行っている。現時点まで、Arid5aの過剰発現に伴い細胞増殖能、遊走能の亢進を認めており、またknockdownに伴い、増殖能や遊走能、細胞生存能の低下傾向を認めている。また、Arid5aの発現に伴い、YAPやSTAT3の活性化を認めており、増殖能や生存能に影響を与えていることが示唆された。Arid5aがYAPやSTAT3の活性化に影響を与えるメカニズムの解析を進めていく予定である。

研究テーマ：大腸癌の増殖・転移におけるArid5aの機能解析

