

2022 年度
創発的研究支援事業 1 年次報告書

研究担当者	武田はるな
研究機関名	国立がん研究センター
所属部署名	研究所
役職名	独立ユニット長
研究課題名	大腸がん転移機構の解明
研究実施期間	2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

研究成果の概要

大腸がん転移に関与する遺伝子やシグナル経路を探索するために、トランスポゾン挿入変異を利用し転移性大腸がんモデルマウス作成を行なった。大腸がん転移はがん微小環境との相互作用により促進することが知られている。そこで悪性化のリスク要因として報告されている高脂肪食の摂取や大腸炎をマウス生体内でモデルした。また、Ras 経路活性化や TGF β 経路の脱制御も大腸がん悪性化に関与しているため、これらを引き起こす変異を保持する遺伝学的背景のマウスを使用した。

トランスポゾン挿入変異を誘発させて腫瘍形成を誘導し、DSS (デキストラン硫酸ナトリウム塩) 投与により大腸炎を引き起こすとマウスの寿命が短縮し、悪性度の高い大腸腫瘍の形成率が有意に上昇した。低頻度ではあるが転移性がんを形成したマウスも得られた。また、高脂肪食を与えたマウスも寿命が短縮する傾向にあるが、形成される腫瘍数には差がない傾向を得ている。今後、これら 2 種類のモデルマウス数を増やし転移腫瘍をさらに得る予定である。

今年度は DSS 誘導性大腸炎が腫瘍形成に与える影響について詳細な解析を行なった。DSS 誘導性大腸炎関連腫瘍と非炎症性腫瘍からゲノムを抽出しトランスポゾン高頻度挿入部位を決定して責任遺伝子を同定した。その結果、炎症関連腫瘍では細胞老化関連遺伝子に高頻度に変異が導入されていた。これら遺伝子に選択的に変異が導入される理由を明らかにするために、炎症性サイトカイン刺激を大腸上皮オルガノイドに与え続けた。すると遺伝子発現パターンが大きく変化し、細胞老化経路活性化や幹細胞様化が引き起こされることを網羅的発現解析や 1 細胞発現解析から見出した。このような細胞の可塑性に依存する細胞状態の変化が、炎症関連腫瘍で特定の遺伝子に高頻度に変異が見られることの一要因となっていると考えられ、炎症微小環境が、がん化に与える新たな一面を明らかにした。