

大腸がんの新しい発症メカニズムを解明

1. 発表者： 早河 翼（東京大学医学部附属病院 消化器内科 助教）
坪井 真代（東京大学医学部附属病院 消化器内科 医師）
／東京大学大学院医学系研究科内科学専攻 医学博士課程3年生）
小池 和彦（東京大学医学部附属病院 消化器内科）
／東京大学大学院医学系研究科消化器内科 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆大腸がんのもととなる新たな細胞を発見し、その細胞ががん化するために重要なシグナル伝達経路を同定しました。
- ◆これまで大腸がんは腸の中の幹細胞がもととなって発生すると思われていましたが、特定の内分泌系前駆細胞もがんの起源となりうること、またその過程で Notch 経路と YAP 経路という2つのシグナル伝達経路ががん細胞化に重要であることを明らかにしました。
- ◆内分泌系前駆細胞や Notch・YAP 経路を標的とした新規大腸がん治療の開発につながることを期待されます。また、今回明らかにした幹細胞化・がん細胞化のメカニズムは大腸がん以外のがんでも存在している可能性が考えられます。

3. 発表概要：

大腸がんは、大腸の中にある少数の幹細胞（注1）に特定の遺伝子異常が蓄積することで発生するものと考えられていました。しかし幹細胞以外の細胞ががん化しうるかどうかや、もしそうであればどのようなメカニズムでそうした細胞ががんに変化していくかについては分かっていませんでした。今回、東京大学医学部附属病院消化器内科の早河翼助教、坪井真代医師、小池和彦教授らは、特定の内分泌系前駆細胞（注2）ががんの起源となりうること、またその過程で Notch 経路（注3）と YAP 経路（注4）ががん細胞化に重要であることを明らかにしました。本研究グループはマウスモデルを用いて、内分泌系前駆細胞の中で Notch 経路が活性化すると幹細胞のような働きを持つようになり、さらに大腸がん発生にかかわる重要な遺伝子である Apc 遺伝子の変異を生じさせることでがんのもととなることを示しました。また、潰瘍性大腸炎の患者さんでみられるような炎症発がんの発生過程においては、この細胞の中の YAP 経路が重要な役割を果たすことを明らかにしました。今回の新しい発見により、これまで分かっていなかった多様な大腸がんの発生メカニズムが明らかになるとともに、内分泌系前駆細胞や Notch・YAP 経路を標的とした新規大腸がん治療の開発につながることを期待されます。これらの研究成果は、米科学誌『Gastroenterology』に掲載されるのに先立ち、米国東部時間11月15日にオンライン版にて公開されました。なお本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の革新的先端開発支援事業（PRIME）の支援を得て東京大学とコロンビア大学の共同で行われました。

4. 発表内容：

大腸がんは、大腸の中にある少数の幹細胞に特定の遺伝子異常が蓄積することで発生するものと考えられていました。しかしこれまでの報告で、幹細胞ではないいくつかの分化細胞や前駆細胞と呼ばれる細胞群が炎症などの刺激を受けることで、幹細胞のような働きを持つように

変化することが分かってきました。このように幹細胞以外の細胞が幹細胞化した後に、実際の幹細胞と同じようにがんのもととなることができるかどうかについてはこれまで分かっておらず、またもしがん化するのであればどのようなメカニズムでがんに変化していくかについても明らかになっていませんでした。

東京大学医学部附属病院消化器内科の早河翼助教、坪井真代医師、小池和彦教授らは、**BHLHA15** という遺伝子を発現する特定の内分泌系前駆細胞を発見し、この細胞が幹細胞と同じようにがんの起源となりうること、またその過程で **Notch** 経路と **YAP** 経路ががん細胞化に重要であることを明らかにしました。本研究グループがマウスモデルを用いて、**BHLHA15** を発現する細胞の動態を詳細に観察した結果、この細胞は粘液を分泌する杯細胞や病原体を防御するパネート細胞といった内分泌系細胞と呼ばれる特定の細胞集団を産生する内分泌系前駆細胞であることを明らかにしました。通常 **BHLHA15** 陽性内分泌系前駆細胞は 2 週間程度しか生存せず、幹細胞から生み出される新しい細胞に置き換わってしまいます。しかし、ドキシソルピシンという抗がん剤の一種で粘膜障害を引き起こすと、この細胞の中で **Notch** 経路を活性化され、それによって長期にわたって細胞分裂を繰り返す幹細胞のような働きを持つようになることが分かりました。さらに、より詳細な遺伝子解析の結果から、**Notch** 経路が活性化することで、**BHLHA15** 陽性内分泌系前駆細胞がまず別の前駆細胞である吸収系前駆細胞へと変化し、この状態で大腸がん発生に重要な **Apc** 遺伝子の変異を生じさせることで、**BHLHA15** 陽性内分泌系前駆細胞が大腸・小腸でがんのもととなることが分かりました。一方、潰瘍性大腸炎の患者さんでみられるような大腸炎症発がんの発生モデルにおいては、この細胞の中の **YAP** 経路が活性化し、それによってがん化することを明らかにしました。

今回の新しい発見により、これまで分かっていたいなかった多様な大腸がんの発生メカニズムが明らかになりました。粘膜障害や大腸炎の存在下では、これまで考えられていたより多くの細胞ががん化する能力を持つ可能性があり、幹細胞だけを標的とした治療では不十分である可能性があります。これまで同定されていた幹細胞は放射線や抗がん剤によって容易に死滅させることができるということが分かっていたのですが、**BHLHA15** 陽性内分泌系前駆細胞は放射線や抗がん剤に耐性であることから、がんがなぜ治療に抵抗し、再発してくるのかといった長年の謎を解く鍵にもなり得ます。また、**Notch** 経路が活性化した時にできる腫瘍は鋸歯状病変とよばれる特定のヒト大腸がんに類似しており、このタイプの大腸がんでは内分泌系前駆細胞の幹細胞化や **Notch** 経路の活性化が起きている可能性が考えられます。今回同定された **BHLHA15** 陽性内分泌系前駆細胞や、この細胞を幹細胞化させる **Notch**・**YAP** 経路を標的とする薬剤を開発・発見することで、新たな大腸がん治療の展開に結びつく可能性があります。またこうした発がんメカニズムは他のさまざまながんでも存在する可能性があり、今後の研究の発展が期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：*Gastroenterology* (11月15日オンライン：In Press, Accepted Manuscript)

論文タイトル：**BHLHA15-positive Secretory Precursor Cells Can Give Rise to Tumors in Intestine and Colon in Mice**

著者：Yoku Hayakawa*, Mayo Tsuboi, Samuel Asfaha, Hiroto Kinoshita, Ryota Niikura, Mitsuru Konishi, Masahiro Hata, Yukiko Oya, Woosook Kim, Moritz Middelhoff, Yohko Hikiba, Naoko Higashijima, Sozaburo Ihara, Tetsuo Ushiku, Masashi Fukayama, Yagnesh Tailor Yoshihiro Hirata, Chandan Guha, Kelley S. Yan, Kazuhiko Koike, and Timothy C. Wang*

DOI : <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.024>

アブストラクト URL :

[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(18\)35272-7/abstract](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(18)35272-7/abstract)

6. 問い合わせ先 :

【研究に関するお問合せ先】

東京大学医学部附属病院 消化器内科

助教 早河 翼 (はやかわ よく)

電話 : 03-3815-5411 (内線 : 36900) e-mail : yhayakawa-tky@umin.ac.jp

【広報担当者連絡先】

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター (担当 : 渡部・小岩井)

電話 : 03-5800-9188 (直通) e-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説 :

(注1) 幹細胞 : 同じ種類の細胞を自己複製する能力と別の種類の細胞に分化する能力を持つあらゆる細胞のもととなる細胞。本研究では、腸の粘膜内で長期生存し、分裂と分化を繰り返して粘膜の細胞を作り出す細胞 (腸上皮幹細胞) を示す。

(注2) 前駆細胞 : 幹細胞よりも一段階分化した細胞で、複数回の細胞分裂をして限定された細胞群を作り出す能力はあるものの、長期生存することはできず2週間程度で消失する細胞。

(注3) Notch 経路 : さまざまな分化過程に関係するシグナル伝達経路であり、Notch 受容体に Notch リガンドが結合することで活性化される。一般に幹細胞の中では活性化していることが多い。

(注4) YAP 経路 : 細胞密度の変化に応じて細胞分裂や細胞死を制御するシグナル伝達経路。転写因子 YAP と TAZ が核内で協調して活性化を制御する。