

肥満が発がんを促進する原因の一端を解明

～がん予防的治療薬の開発に期待～

ポイント

- ・肥満マウスでは、がん誘発性変異細胞の体外への排除が抑制され、がん予備軍の変異細胞が蓄積。
- ・抗炎症剤であるアスピリン投与によって、肥満マウスでの変異細胞の体外への排出が促進。
- ・今後のがん予防的治療薬の開発に期待。

概要

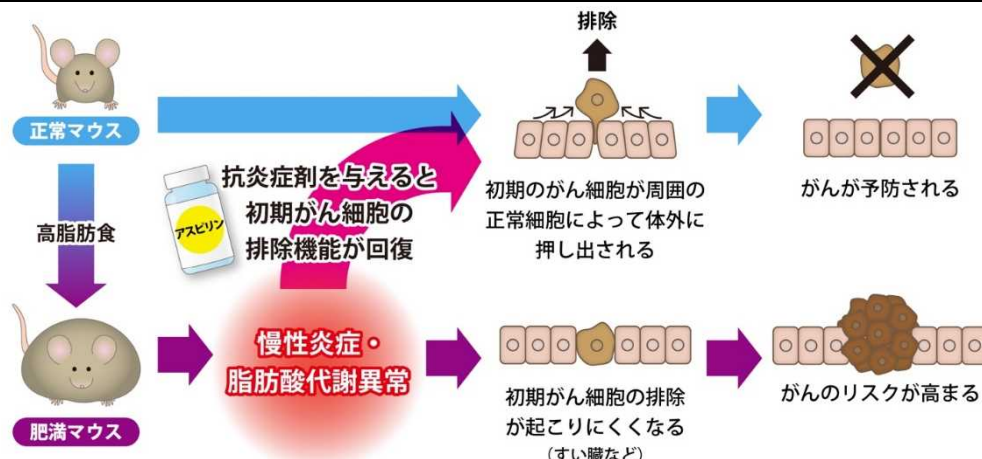
北海道大学遺伝子病制御研究所の藤田恭之教授らの研究グループは、肥満が発がんを促進する原因の一端を解明することに成功しました。

本研究グループのこれまでの研究で、がんの超初期段階において正常細胞層の中にがんを誘発する変異が生じた時に、新たに生じた変異細胞と周囲の正常細胞との間に「細胞競合」という互いに生存を争う現象が生じ、その結果、変異細胞が体外へと排出されることが明らかになっていました。今回の研究では、独自に樹立したマウスモデルシステムを用いて、肥満がどのように細胞競合現象に影響を与えるかについて、検討を行いました。普通食を与えたマウスでは、がんを誘発する Ras 変異細胞が組織から体外へと積極的に排除されました。一方、肥満マウスでは、すい臓と小腸において変異細胞の体外への排除が抑制され、組織に残ってしまうことがわかりました。特にすい臓では、1ヶ月後には残存した変異細胞が増殖して小さな腫瘍の塊を形成しました。

肥満マウスで変異細胞の組織からの排除が弱まる原因が、肥満による脂肪酸代謝の亢進と慢性炎症の2つであることも明らかになりました。特に後者については、肥満マウスに抗炎症剤であるアスピリンを投与すると、変異細胞の組織からの排除が増加することが示されました。

これまで、肥満が発がんの発生を亢進することは統計学的に示されてきましたが、その原因は明らかではありませんでした。今回の研究成果により、脂肪酸代謝変化と慢性炎症が細胞競合現象を抑制することが、肥満によるがん発生亢進の原因の一つである可能性が示されました。

今後、研究がさらに進展することによって、新たながん予防的治療法の開発につながる大きな期待ができます。なお、本研究成果は、米国東部時間 2018 年 4 月 24 日（火）公開の Cell Reports 誌に掲載されました。



【背景】

これまでの藤田恭之グループによる研究で、がんの超初期段階において正常細胞層の中にがんを誘発する変異が生じた時に、新たに生じた変異細胞と周囲の正常細胞との間に「細胞競合」という互いに生存を争う現象が生じ、その結果、変異細胞が体外へと排出されることが明らかになってきました。しかし、この発がんを抑制する現象が、肥満、老化などの環境要因によって、どのような影響を受けるのかについては、よくわかっていませんでした。

【研究手法】

独自に樹立したマウスモデルシステムを用いて、肥満が細胞競合現象にどのような影響を与えるかについて、検討を行いました。高脂肪食をマウスに与え肥満マウスにした後に、がん遺伝子 Ras 変異を様々な上皮組織に誘導して、Ras 変異細胞がどのような挙動を取るのかをすい臓、小腸、肺で観察しました。

【研究成果】

普通食を与えたマウスでは、すい臓、小腸、肺の全ての組織で、Ras 変異細胞が体外へと積極的に排除されました。一方、肥満マウスでは、肺では通常マウスと同様に排除されましたが、すい臓と小腸では変異細胞の排除が抑制され、組織に残存することがわかりました。特にすい臓では、1ヶ月後には残存した変異細胞が増殖して小さな腫瘍の塊を形成しました。

肥満マウスでは、正常細胞と変異細胞間の細胞競合が抑制されることによって、変異細胞の組織からの排除が弱まることわかりました。その原因が、肥満による脂肪酸代謝の亢進と慢性炎症の2つであることも明らかになりました。特に後者については、肥満マウスに抗炎症剤であるアスピリンを投与すると、変異細胞の組織からの排除が増加することが示されました。

これまで、肥満ががんの発生を亢進することは統計学的に示されてきましたが、その原因は明らかではありませんでした。今回の研究成果により、肥満によってもたらされる脂肪酸代謝変化と慢性炎症が正常細胞と変異細胞の間に起こる細胞競合現象に影響を与えることが、肥満によるがん発生亢進の原因の一つである可能性が示されました。

【今後への期待】

正常な組織中の細胞の一つに変異が生じるという、がんの超初期段階で起こる現象は、これまでがん研究のブラックボックスでした。今後、研究が進展することによって、新たながん予防的治療法の開発につながるが大いに期待できます。

論文情報

論文名	Obesity suppresses cell competition-mediated apical elimination of RasV12-transformed cells from epithelial tissues (肥満は細胞競合を介した Ras 変異細胞の上皮組織からの排除を抑制する)
著者名	佐々木彩名 ¹ 、長竹貴広 ² 、江上 陸 ¹ 、Guoqiang Gu ³ 、瀧川一学 ⁴ 、池田わたる ⁵ 、中谷智也 ⁵ 、国澤 純 ² 、藤田恭之 ¹ (1 北海道大学遺伝子病制御研究所, 2 医薬基盤・健康・栄養研究所, 3 ヴァンダービルト大学医学研究科, 4 北海道大学大学院情報科学研究科, 5 株式会社カン研究所)
雑誌名	Cell Reports (生物学・医科学の専門誌)
DOI	10.1016/j.celrep.2018.03.104
公表日	米国東部時間 2018 年 4 月 24 日 (火) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学遺伝子病制御研究所 教授 藤田恭之（ふじたやすゆき）

T E L 011-706-5527 F A X 011-706-7544 メール yas@igm.hokudai.ac.jp

U R L <http://www.igm.hokudai.ac.jp/oncology/index.html>

配信元

北海道大学総務企画部広報課（〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp