

リレー・フォー・ライフ・ジャパン「プロジェクト未来」2015年度研究助成金報告書

申請テーマ：がん悪液質の病態生理解明と治療戦略の基盤構築

愛知県がんセンター研究所分子病態学部

青木正博

研究背景

悪液質(cachexia)は、腫瘍の病期とは必ずしも関係なく発症し、筋肉萎縮を伴う進行性の体重減少を主徴とし、患者の予後を悪化させる。筋肉萎縮は、がん患者の Performance Status(PS)、Quality of Life (QOL)を著しく低下させ、抗がん治療の障害にもなる。多くのがん患者が悪液質を発症するが、がん悪液質に関しては、有効な対症療法も存在しない。本研究では、悪液質を発症する大腸がんマウスモデルを用いて、肝臓・骨格筋のメタボローム解析を手がかりとして、がんの進展に伴う悪液質の病態生理を解明し、悪液質に対する新しい治療戦略の基盤を構築することを目指す。

cis-Apc/Smad4 複合変異マウスは、腸管に腺がんを自然発症する大腸がんマウスモデルであるが、早い個体では8週齢から体重減少を示し、約95%の個体が14週齢までに、悪液質を発症して衰弱死する。衰弱個体の肉眼解剖所見では、骨格筋の萎縮が著明である。これまでに、慶應義塾大学曾我朋義教授との共同研究により、悪液質発症前と発症後の *cis-Apc/Smad4* マウス、および同週齢の野生型マウスの肝臓を用いたメタボローム解析を実施して、悪液質を発症したマウスの肝臓では、極めて特徴的な代謝プロファイルを呈することを見出していた(未発表データ)。更に、*cis-Apc/Smad4* マウスでは、STAT3 および SMAD4 経路が活性化していることを示唆する所見も得ていた(未発表データ)。

研究目的

本研究では、大腸がんモデルマウスの肝細胞で *Stat3* および *Smad4* をノックアウトして、悪液質マウスの肝臓での代謝経路における STAT3 および SMAD4 経路の役割。およびその悪液質発症への関与の有無を調べる。また、肝臓の *Stat3* および *Smad4* を活性化させている液性因子を同定するため、悪液質発症マウスの血中のサイトカインを抗体アレイによって網羅的に解析する。候補となる因子について、中和抗体やデコイ受容体など阻害剤が入手可能であれば投与し、肝臓での STAT3 活性化、代謝変化、および悪液質発症における役割を検討することを研究目的とする。

進捗状況

まず開発者である Pierre Chambon 博士の承諾のもと、Cre リコンビナーゼを肝細胞特異的かつ誘導的に発現させる *SA+/CreERT2* ノックインマウスを、九州大学生体防御医

学研究所鈴木淳史教授より入手して繁殖させた後、*Stat3*および*Smad4*の floxed アレルを持つマウスと交配させ、*SA+/CreERT2/Stat3flox/flox*と*SA+/CreERT2/Smad4flox/flox*マウスとを作出した。現在、*cis-Apc/Smad4*マウスと*SA+/CreERT2/Stat3flox/flox*、および*SA+/CreERT2/Smad4flox/flox*マウスとの交配により、*cis-Apc/Smad4/SA+/CreERT2/Stat3flox/flox*および*cis-Apc/Smad4/SA+/CreERT2/Smad4flox/+*を作出中である。なお、*SA+/CreERT2/Stat3flox/flox*マウスを用いてタモキシフェンによるCreリコンビナーゼ誘導を検証し、肝細胞特異的にSTAT3の発現を消失させうることを確認した。*SA+/CreERT2/Smad4flox/flox*マウスに関しては、肝細胞特異的なSMAD4発現消失を確認中である。

また、我々は、悪液質を発症した*cis-Apc/Smad4*マウス肝臓において特異的な代謝プロファイルが存在することを確認していたが、類似の代謝プロファイルが、ヒト腫瘍細胞ヌードマウス移植悪液質モデルでも認められることを確認し、それらが悪液質に共通したものである可能性が強く示唆された。現在、悪液質を発症した*cis-Apc/Smad4*マウスおよびヒト腫瘍細胞ヌードマウス移植悪液質モデルの両者から経時的に血漿を調製し、その血漿サンプルを用いたサイトカイン抗体アレイ解析を実施するための準備を行っている。

学会発表

大腸がん自然発症マウスモデルを用いた「がん悪液質」の代謝異常の研究

青木正博¹、佐藤清敏²、曾我朋義²、小島康¹

¹愛知県がんセンター研究所、²慶應義塾大学先端生命科学研究所

第3回日本サルコペニア・悪液質・消耗性疾患研究会、鹿児島、2016年4月3日