

奨励金No.1512

## 炎症記憶現象による癌化と組織再生の研究

谷口 浩二  
北海道大学 教授



### Study on inflammatory memory during tumorigenesis and tissue regeneration

Koji Taniguchi  
Hokkaido University, Professor

近年、免疫細胞や組織幹細胞が過去の感染や損傷による炎症の記憶を持っていて、この記憶により次回の感染や損傷に対して速やかに応答できる炎症記憶という現象が皮膚で報告され注目されている。今回の研究では腸再生時の腸上皮幹細胞や免疫細胞を中心とした炎症記憶や大腸がんでの炎症記憶の重要性とその分子メカニズムを明らかにする事を目標とし、最終的に炎症性腸疾患や大腸がんの病態のより深い理解や炎症性腸疾患や大腸がんの治療法の開発へとつなげる事を目標とする。

Recently, the phenomenon of inflammatory memory, in which immune cells and tissue stem cells have a memory of inflammation caused by past infection or injury and can respond quickly to the next infection or injury, has been reported in the skin. In this study, we aim to elucidate the importance of inflammatory memory mainly in intestinal epithelial stem cells and immune cells during intestinal regeneration and in colorectal cancer and its molecular mechanism, which will ultimately lead to a deeper understanding of the pathogenesis of inflammatory bowel disease and colorectal cancer and the development of therapeutic methods for inflammatory bowel disease and colorectal cancer.

## 1. 研究内容

### 1.1 研究背景と研究目的

組織傷害により引き起こされた炎症（特に急性炎症）が炎症性サイトカインや増殖因子を介して多くのシグナル伝達経路を活性化し、組織修復・再生を促進する事が知られている（Taniguchi et al., Nat Rev Immunol 2018, Taniguchi et al., Holland-Frei Cancer Medicine, 10th Edition 2023）。炎症がどのように組織再生に寄与しているかを研究する過程で、炎症により誘導される炎症性サイトカイン IL-6 が IL-6 ファミリーサイトカイン共受容体である gp130 を介して、従来知られていた JAK-STAT3 経路に加え、SFK (Src family kinase)-YAP 経路という新規のシグナル伝達経路を活性化して、腸の

再生を促進する事を見出して報告した（Taniguchi et al., Nature 2015）。さらにこの SFK-YAP 経路が大腸がんにおいても APC (adenomatous polyposis coli) の欠損で活性化し、大腸がんの発生や進展において重要な役割を果たしていることを明らかにし、大腸がんにおける新規の治療標的になる可能性があることを報告した（Taniguchi et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2017）。

近年、免疫細胞や組織幹細胞が過去の感染や損傷による炎症の記憶を持っていて、この記憶により次回の感染や損傷に対して速やかに応答できる「炎症記憶」という現象が皮膚で報告され注目されている。組織傷害により引き起こされた炎症が炎症性サイトカインや増殖因子を介して多くのシグ

ナル伝達経路・転写因子を活性化し、組織修復・再生を促進するが、「炎症記憶」のメカニズムの1つとして炎症性サイトカインによるエピゲノム変化が想定されている（Taniguchi et al., Nat Rev Immunol 2018, Taniguchi et al., Holland-Frei Cancer Medicine, 10th Edition 2023）。炎症や感染の記憶という現象に関しては、獲得免疫（T細胞、B細胞）における免疫記憶が有名であるが、近年自然免疫の一部（マクロファージやNK細胞）においてもエピゲノムの変化による記憶がある事が明らかになっている（Medzhitov et al., Nature 2017）。さらに皮膚において炎症による記憶が存在し、創傷治癒を促進するという事が明らかになった（Naik et al., Nature 2017）。興味深いことに、この炎症による記憶は、免疫細胞ではなく非免疫細胞である皮膚上皮幹細胞が炎症を記憶しており、組織傷害時に素早く反応し創傷治癒を促進している事が明らかとなった。腸も皮膚と同様に人体と外界のバリアとして機能するが、腸において同様の現象があるのかの研究はなされていない。マウスの腸炎モデルを用いて、我々は世界で初めて腸の炎症記憶現象を発見した。今回の研究においては、腸再生時の腸上皮幹細胞や免疫細胞を中心とした炎症記憶や大腸がんでの炎症記憶の重要性とその分子メカニズムを明らかにする事を目標とし、最終的に炎症性腸疾患や大腸がんの病態のより深い理解や炎症性腸疾患や大腸がんの予防・治療法の開発へとつなげる事を目標とする。

## 1.2 研究結果

### 腸上皮細胞における AIM2 発現の検討：

腸のオルガノイドを用いて、腸上皮細胞に皮膚の炎症記憶に重要な AIM2（absent in melanoma 2）が発現しているかをリアルタイム polymerase chain reaction (PCR) にて確認した。その結果、腸上皮細胞において AIM2 が発現していることが明らかとなった。AIM2 を用いて、腸の炎症記憶が担われている可能性が示唆された。

### 腸炎誘導性炎症記憶の検討：

野生型マウスを用いて腸炎を誘導し、間隔を空けて2回目の腸炎を誘導した。1回目と2回目の腸炎の程度を体重減少や症状のスコアから比較し、2回目の腸炎の回復が早くなるか（炎症記憶があるか）を検討した。

腸のオルガノイドに AIM2 が発現していることを確認した。野生型マウスを用いて、腸炎を誘導し、間隔を空けて2回目の腸炎を誘導し体重減少を比較検討したところ、2回目の腸炎の回復が早くなり、腸の炎症記憶があることが明らかとなった。さらに腸炎前後のサンプルを用いて網羅的な遺伝子発現変化の解析を行い、変化している遺伝子を複数同定することができた。

## 1.3 今後の研究の展望

今回の研究においては、腸の再生時の腸上皮幹細胞や免疫細胞を中心とした炎症記憶や大腸がんでの炎症記憶の重要性とその分子メカニズムの一部を明らかにすることができた。今後はさらなる詳細な検討を行い、炎症性腸疾患や大腸がんの病態のより深い理解や炎症性腸疾患や大腸がんの予防・治療法の開発へとつなげる事を目標とし、研究を継続していく予定である。

## 2. 発表（研究成果の発表）

1. Toshida K, Itoh S, Iseda N, Tanaka S, Nakazono K, Tomiyama T, Yoshiya S, Tushima T, Harada N, Kohashi K, Taniguchi K, Oda Y, Yoshizumi T. The Impact of TP53-Induced Glycolysis and Apoptosis Regulator on Prognosis in Hepatocellular Carcinoma: Association with Tumor Microenvironment and Ferroptosis. Liver Cancer. 12;14(1):36-57.2024
2. Taniguchi K, Todoric J, Umemura A, Karin M: Inflammation and Cancer, Holland-Frei Cancer Medicine, 10th Edition 2023
3. Hu X, Yasuda T, Yasuda-Yosihara N, Yonemura A, Umemoto T, Nakachi Y, Yamashita K, Semba T,

- Arima K, Uchihara T, Nishimura A, Bu L, Fu L, Wei F, Zhang J, Tong Y, Wang H, Iwamoto K, Fukuda T, Nakagawa H, Taniguchi K, Miyamoto Y, Baba H, Ishimoto T. Downregulation of 15-PGDH enhances MASH-HCC development via fatty acid-induced T-cell exhaustion. 5(12):100892. JHEP Reports 2023
4. Makita K, Otsuka N, Tomaru U, Taniguchi K, Kaswara M. NKG2D ligand expression induced by oxidative stress mitigates cutaneous ischemia-reperfusion injury. 71(2):61-72. Journal of Histochemistry & Cytochemistry 2023.
5. Ishikawa K, Sugimoto S, Oda M, Fujii M, Takahashi S, Ohta Y, Takano A, Ishimaru K, Matano M, Yoshida K, Hanyu H, Toshimitsu K, Sawada K, Shimokawa M, Saito M, Kawasaki K, Ishii R, Taniguchi K, Imamura T, Kanai T, Sato T. Identification of Quiescent LGR5+ Stem Cells in the Human Colon. Gastroenterology. 163(5):1391-1406. 2022