

## 平成20年度 北陸銀行若手研究者助成金 研究終了報告書

部局等名 腫瘍遺伝学研究分野

氏名	所属・職名	助成金額	
大島浩子	金沢大学・がん研究所・助教	900,000円	
研究課題名	胃がん発生に関わる宿主反応の役割の研究		
研究の概要	<p>〔研究開始当初の背景, 研究の目的, 研究の方法等について記入〕</p> <p>ヘリコバクター・ピロリ菌感染に起因した慢性胃炎は、胃がん発生の危険因子として知られている。しかし、感染にともなう炎症を中心とした宿主反応が、どのように胃がんを促進するのか、その分子機序は未だに解明されていない。我々はこれまでに、マウスモデルを用いた研究により、炎症メディエーターのプロスタグランジン E2 (PGE2) が腫瘍組織へのマクロファージ浸潤を促進すること、およびマクロファージの活性化ががんに関与していることを報告した。この研究課題では、胃がん発生モデルマウスを用いて、マクロファージ遊走に関するケモカインの発現に着目して解析した。また、マクロファージ株化細胞を用いて、PGE2 とケモカインの発現の関与を検討した。</p>		
研究の成果	<p>我々の作製した胃がん発生モデルマウス (Gan マウス) は、胃粘膜上皮細胞での、Wnt シグナルの活性化と PGE2 シグナルの亢進により胃に腫瘍を発症する。これまでに、この Gan マウスに発生する腫瘍組織には、マクロファージが多数浸潤していることが明らかとなっている。</p> <p>そこで、マクロファージ遊走に関わるケモカインの検討を行なった。この結果、CCL2, CCL8 のケモカインの発現が Gan マウスの腫瘍で上昇していることが明らかとなった。次に、このケモカインの発現に PGE2 シグナルが関わっているかどうか検討するため、マクロファージ株化細胞である RAW264 を用いた実験を行なった。RAW264 を LPS で刺激すると、濃度依存的に CCL2 の発現が上昇した。同時に、PGE2 シグナルの受容体のインヒビターを加えると、この CCL2 の発現上昇が抑制された。このことから、LPS 刺激による CCL2 ケモカインの発現上昇には PGE2 シグナルが関わっている可能性が示唆された。</p> <p>次に、マクロファージの腫瘍発生における関与の検討のため、マクロファージを枯渇させる Clodronate-liposome を Gan マウスに投与し、腫瘍を解析した。この結果、腫瘍全体ではマクロファージは枯渇しなかったが、部分的にマクロファージが枯渇した場所では、上皮細胞が崩れた構造が認められ、このことは、上皮細胞の維持にマクロファージが必要である可能性が示唆していた。この結果は、現在論文に投稿中である。</p>		
研究成果発表状況	<p>〔雑誌論文, 学会発表, 図書, 新聞掲載, 研究に関連して作成した Web ページ, 産業財産権 (特許権等) の出願・取得状況について記入〕</p> <p>投稿論文 revision 中 (Oshima H et al, PGE2 signaling and infectious stimulation recruit protumorigenic macrophages in mouse gastric tumors; Gastroenterology)</p>		
経費の執行状況	区 分	執行額 (円)	備 考
	試 薬 類	5 5 7, 6 5 4	
	実験用マウス購入費	1 0, 2 9 0	
	研究用消耗品	3 2 2, 1 3 0	
	事務用消耗品	9, 9 2 6	

※海外共同研究は、研究の概要欄に国名、機関名を記入すること。