

胃癌・大腸癌に共通する炎症からの発癌リスクマーカーと治療標的

富山大学大学院医学薬学研究部 消化器造血器腫瘍制御内科学

教授 杉山 敏郎

日本は先進国では際だった胃癌多発国であり、胃癌研究は文科省、厚労省等の公的研究費により推進され、我が国には胃癌の基礎的、臨床的研究で世界をリードする多くの成果が蓄積されている。それらは主として間質を含めた胃癌あるいは早期胃癌の病理組織学的特徴、たんぱく発現異常、遺伝子異常（ジェネティクス）に関する研究に重きが置かれていた。他方、その過程で塩基配列以外の DNA メチル化などの遺伝子制御機構（エピジェネティクス）が細胞分裂を超えて維持されることが明らかとなり、その蓄積が遺伝子異常を制御していることが明らかにされてきた。

近年、胃癌の大半が長期に及ぶ *H.pylori* 感染に起因することが明らかにされたため、病因としての *H.pylori* が発癌にどのように関連し、癌に至るかは、まさに胃発癌の本質に迫るアプローチである。加えて、大規模臨床試験から *H.pylori* 除菌が胃癌発症リスクを低下させることも判明したが、除菌後にも一定の頻度で胃癌が生じることも明らかとなり、除菌治療の限界、すなわち

「Point of No Return」の分子基盤を明らかにすることは、*H.pylori* 除菌による効果的な胃癌予防戦略の構築にも必須である。これらの事実は *H.pylori* 感染は経年的、累積的に種々のエピジェネティクス異常を累積させ、その結果、遺伝子異常を惹起する可能性が高いことを示唆する。これは外来因子との相互作用が顕著な消化管癌の炎症からの発癌機序に大きな示唆を与えてきた。エピジェネティクス修飾には DNA メチル化とヒストン修飾があり、共に転写制御に働くが、特に遺伝子プロモーター領域にある CpG アイランドは高度にメチル化され、転写を抑制（サイレンシング）するため、遺伝子制御に決定的に作用する。癌抑制遺伝子のサイレンシングは発がんリスクを著しく上昇させる。代表例は E カドヘリンの高メチル化で、この変異は家族性胃癌の中心的遺伝子異常としても知られている。これは遺伝子不活化による発癌であり、理解しやすいが、一般には、そのメチル化レベルが低いために前がん状態発癌リスクマーカーとしての臨床応用が難しい。

他方、タンパク質をコードしない non-coding RNA が遺伝子発現の様々の段階で機能、制御していることが判明し、その一種である micro RNA (miR) による転写後制御あるいは翻訳制御機構が急速に明らかにされてきた。*H.pylori* 感染胃粘膜の網羅的解析では多くの miR 異常がみられる。その中の miR124 の転写標的遺伝子は発癌に強く関連する CDK6 であり、miR124 は発癌抑制的に作用している。miR124 のプロモーター領域には CpG アイランドがあり、*H.pylori* 感染胃粘膜では

高度にメチル化されており、その結果としてmiR124メチル化は発癌促進的に作用し、胃発癌リスクレベルを反映することが推定された。

同様に、炎症を背景に発症する大腸癌の代表例は潰瘍性大腸炎からの発癌である。潰瘍性大腸癌自身の治療は画期的な分子標的治療薬の登場によって、治療成績は著しく向上したが、しかし、治癒には至らないために長期に及ぶ炎症が持続し、その結果として大腸癌が発生する。潰瘍性大腸炎大腸粘膜においてもmiR124のCpGアイランドは高度にメチル化されており、その結果としてmiR124メチル化が発癌促進的に作用し、大腸粘膜でのmiR124メチル化が大腸発癌リスクレベルを反映することが推定される。これらの例は「炎症から発癌」には共通の分子機構をたどる可能性を示唆しており、これらは発癌リスクマーカーとしての臨床応用のみならず、類似の過程をとる癌の新たな治療標的分子にもなる可能性がある。

杉山 敏郎 (スギヤマ トシロウ)

役 職： 教授、附属病院副病院長（医療安全担当）、集学的がん診療センター長、
光学診療部部長

主な経歴：

昭和 55 年 札幌医科大学卒
昭和 58 年 米国コロラド大学医学部消化器部門へ留学
昭和 60 年 札幌医科大学大学院修了、医学博士
平成 2 年 カナダマックギル大学癌研究所へ留学
平成 4 年 札幌医科大学内科学第一講座 講師
平成 9 年 北海道大学医学部内科学第三講座 講師
平成 12 年 北海道大学大学院病態内科学講座消化器内科学 助教授
平成 16 年 富山医科薬科大学医学部内科学第三講座 教授
平成 17 年 富山大学大学院医学薬学研究部（統合・再編による） 教授

受 賞：

平成 4 年度 日本消化器病学会奨励賞
平成 4 年度 内視鏡医学研究振興財団助成金
平成 6 年度 臨床病理学研究振興基金研究奨励金

指 導 医：

日本内科学会（指導医・専門医）、日本消化器病学会（指導医・専門医）、日本血液学会（指導医・専門医）、日本消化管学会（指導医・認定医）、厚生労働省認定外国医師臨床修練指導医、日本癌学会、日本癌治療学会、消化器内視鏡学会、日本ヘリコバクター学会、American Gastroenterological Association (AGA) member、American Society of Clinical Oncology (ASCO) member、他

理事、評議員：

厚労省がん研究班班長（平成 9-12 年）（Hp と胃癌・胃悪性リンパ腫班）、厚労省がん研究班班員（Hp と胃悪性リンパ腫の非外科的治療班）、日本消化器病学会財団執行評議員、日本消化器病学会評議員、同学会学術研究助成金選考副委員長、同学会卒後教育委員、日本消化管学会理事、日本ヘリコバクター学会理事、同国際委員会委員長、他