

研究助成 2017 – がん領域 –  
**研究成果報告書（最終）**    <概要>

所 属	慶應義塾大学医学部
氏 名	谷口 浩二
研究テーマ	癌・再生における IL-6 サイトカインの働きの研究

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

慢性炎症が多くのがんの発生や進展・転移に寄与している事が報告されており、その中でも炎症性サイトカイン IL-6 が大きな役割を果たしている事が知られている。一方、組織傷害時には急性炎症が引き起こされ IL-6 ファミリーサイトカインが誘導され、炎症が組織再生を促進している事が知られているが、そのメカニズムや重要なシグナル伝達経路はよく分かっていなかった。IL-6 シグナルのエフェクターとして JAK-STAT3 経路が有名であるが、最近、我々は **IL-6-gp130-Src family kinase(SFK)-YAP 経路を発見し、腸の再生において「炎症」と「組織再生」をつなぐ重要な新規シグナル経路である事を発見・報告した** (Taniguchi et al. *Nature* 2015)。組織再生を促進するシグナルの多くはがんにおいても活性化している事が知られており、このシグナルががんにおいても重要で YAP 活性化に参与していれば、**がんの新しい治療標的になる可能性がある**。そこで、本研究では、**消化器がんや消化器再生における炎症および SFK-YAP 経路の役割と活性化メカニズムを明らかにし、新規の治療標的・治療法を提唱する事を目的**とした。

具体的な研究方法としては、消化器がんおよび消化器再生における SFK-YAP 経路の活性化メカニズムおよび SFK-YAP 経路の役割を明らかにするために、主に以下の3つの手法、①細胞(腸オルガノイド、初代肝細胞、消化器がん細胞株など)を用いた実験、②マウス腫瘍・組織再生モデル、③ヒト消化器がんサンプルの解析、を用いて研究を行った。

腸オルガノイドにおいて、**SFK-YAP 経路が APC (adenomatous polyposis coli) 遺伝子を欠損させる事で活性化する**事を見出した。そのメカニズムとして、**APC が欠損するとこれまで知られていた  $\beta$ -catenin に加えて、YAP を活性化し、gp130, IL-6, IL-6R が YAP/Tead 依存的に発現誘導され、positive feedback loop を形成して SFK-YAP 経路と JAK-STAT3 経路を活性化している**事を明らかにした。またマウスおよびヒト大腸がんにおいても SFK-YAP 経路が JAK-STAT3 経路と同時に高率に活性化しており、がん抑制において SFK 阻害剤と JAK 阻害剤の同時投与が単独投与に比べて有効であった。さらに**ヒト食道がんにおいて、LIF が SFK-YAP 経路を活性化する事**を発見した。マウス急性膵炎モデルにおいても SFK-YAP 経路と JAK-STAT3 経路の同時活性化を認めた。

**今回の研究で新規炎症シグナル経路である SFK-YAP 経路の活性化メカニズムと消化器がんや消化器再生での重要性が明らかになった**。多くのがん種で YAP の高率な活性化が報告されているが、その上流の Hippo 経路の変異は少なく、むしろ活性化している事も多く、がんでの YAP の活性化メカニズムは明らかではなかった。今回の研究で、**遺伝子変異などによる gp130-SFK の活性化ががんにおける YAP 活性化に重要である事**が示され、新たながん治療戦略の礎となり得る。



2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2019/12	第 42 回日本分子生物学会年会 谷口 浩二 Functional analysis of autocrine LIF signaling in esophageal squamous cell carcinoma
2	2019/10	第 78 回日本癌学会学術総会 谷口 浩二 The SFK-YAP pathway is a new potential therapeutic target in colorectal cancer.
3	2019/9	第 92 回日本生化学会シンポジウム「がん細胞における代謝変動とその機能的役割」 谷口 浩二 「大腸がんにおける SFK-YAP 経路の役割」
4	2018/11	第 41 回日本分子生物学会年会 谷口 浩二 A Src-YAP module is a new potential therapeutic target in colorectal cancer.
5	2018/9	第 77 回日本癌学会学術総会 谷口 浩二 A Src-YAP module promotes colonic tumorigenesis.
6	2018/9	第 77 回日本癌学会学術総会 川副 徹郎、佐伯 浩司、沖 英次、小田 義直、谷口 浩二 Inhibition of the Src-YAP pathway is a candidate therapeutic target in esophageal squamous cell carcinoma.
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		