

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-52C	22-231	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Alcohol promotes epithelial mesenchymal transformation-mediated premetastatic niche formation of colorectal cancer by activating interaction between laminin- γ 2 and integrin- β 1. アルコールはラミニン- γ 2 とインテグリン- β 1 の相互作用を活性化して、大腸がんの上皮間葉転換で仲介される前転移ニッチの形成を促進する		
執筆者		
Nong FF, Liang YQ, Xing SP, Xiao YF, Chen HH, Wen B.		
掲載誌		
World J Gastroenterol. 2022; 28(35):5154-5174. doi: 10.3748/wjg.v28.i35.5154.		
キーワード		PMID:
アルコール、大腸がん、前転移ニッチ、上皮間葉転換、転移		36188720
要旨		
<p>目的: 長期のアルコール消費は大腸がん(CRC)転移の危険性を増加することが報告されている。転移がある場合には、外科的治療後の最大生存率は20%を超えない。アルコール消費とCRC転移との関連性の検討が必要とされるが、アルコールがCRC転移を促進する機序は明白ではない。転移は播種性腫瘍細胞から発生し、その周囲環境である前転移ニッチ(PMN)は播種性腫瘍細胞の増殖や移動に関与している。PMNの成分として細胞外マトリックス(ECM)があり、その構成成分のラミニンがPMNの形成に関与している。ラミニン-γ2(LAMC2)とインテグリン-β1(ITGB1)の相互作用は、PMN情報の活性化によって上皮間葉転換(EMT)を誘導し、転移を導くことが示唆されている。アルコール消費はECM再構築に影響を与え、PMNと関連してEMTを誘導する可能性が考えられ、本研究は、PMNの分子機序とCRC転移に対するアルコールの効果を検討した。</p> <p>方法: Wistar系ラットを使用して、エタノール(30%)は飲料水として24週間投与した。エタノール投与第6週目から、CRCの誘導のため1,2-ジメチルヒドラジン(DMH)を皮下投与(1回/週、12週間)した。処置後、ラットから結腸を採取して解析を行った。ヒトでの実験は、アルコール摂取(3回/週、5年以上)(CRCP-EtOH)および非摂取CRC患者(CRCP-CT)を対象にした。組織の異常腺窩巢(ACF)はメチレンブルー染色で評価し、タンパク質は免疫組織化学法で測定した。LAMC2とITGB1の相互作用はDuolink近接ライゲーションアッセイで解析した。サイトカインはELISA法で、mRNAはRT-PCR法で、タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果: エタノール負荷CRCラット(EtOH-CRC)で、エタノール非負荷CRCラット(CT-CRC)と比べて、ACF総数が増加し、さらに、腫瘍数と腫瘍サイズの増加が見られた。さらに、EtOH-CRC結腸では、CT-CRCと比べて、異型過形成や腺腫内がん、粘膜内がん発生の割合が多かった。リンパ節の転移率は、EtOH-CRCで高かった。EtOH-CRCとCRCP-EtOHで、LAMC2とITGB1との相互作用情報は上昇(タンパク質発現と相互作用の増加)し、p-FAK、snail[EMT誘導因子]、フィブロネクチン、N-カドヘリン、SATB1[クロマチン構造調節蛋白]が増加したが、一方、E-カドヘリンは減少し、アルコールはEMT関連マーカーの発現を変化することが示された。さらに、EtOH-CRCでは、炎症促進性サイトカインのIL-1β、TNF-α、IL-6の血液レベルが増加していた。</p> <p>結論: 本研究の結果は、アルコールはLAMC2とITGB1の早期相互作用を活性化して、EMTに仲介されたCRCのPMN形成を促進することを示している。アルコールは大腸発がんの枠組みに影響(PMN分子機序への影響)を与え、CRCの悪性転移を亢進することが示唆される。</p>		