

**【目的】** 本邦での死亡数第2位のがんである大腸癌の発症・進展には、癌組織周辺の微小環境が重要な役割を果たしていると考えられているが、その機構については依然不明である。我々は、大腸癌増悪に働くサイトカイン IL-11 が癌細胞周囲に存在する間質細胞で特異的に産生されていることを予備的な解析から見出している。本研究では、大腸癌における新たな治療標的の同定を目指して、いまだ不明な癌関連間質細胞の腫瘍形成における役割を明らかにするために、IL-11 を産生する癌関連間質細胞の特性ならびに機能を解明することを目的とする。

**【方法】** 我々が新たに樹立した IL-11 レポーターマウスを用いて、大腸癌形成時における IL-11 産生をイメージングし、腫瘍形成に関わる細胞の特性を明らかにする。具体的に、レポーターマウスを用いて、炎症誘発性大腸癌モデルマウスならびに散発性大腸癌モデルマウスを作出した。さらに、マウスより得られた知見がヒトでも見られるかを明らかにするために、ヒト大腸癌検体（大腸腺腫、早期癌、進行癌）を用いて解析を行った。

また、腫瘍形成に関わる IL-11 がどのように産生誘導されているかを阻害剤スクリーニングにより明らかにする。具体的に、大腸癌モデルマウスを用いて、腫瘍部で産生が亢進している分子、および活性化しているシグナル伝達経路に対する阻害剤を処理し、その発現への寄与を検討した。

**【結果】** 大腸癌モデルマウスを作製し、*in vivo* で IL-11 産生細胞の同定を試みた。その結果、IL-11 の産生 EGFP 細胞が腫瘍形成に伴って、腫瘍間質領域に出現することを確認し、フローサイトメトリー及び免疫組織学的解析から産生細胞を各種分化マーカーや特異的細胞表面タンパク質から特徴付けることができた。また実際に、これらのマーカー発現が、ヒト病理所見と一致するかを、ヒト大腸癌検体（大腸腺腫、早期癌、進行癌）をもちいて免疫組織学的解析を行った。その結果、腫瘍間質領域で IL-11 の発現が確認され、マウスモデルの結果と関連した細胞分化マーカーの発現が見られる事が分かった。どのようにして IL-11 の産生が誘導されているかを明らかにするために、IL-11 の発現を抑制できる阻害剤の探索を行った結果、ある酵素阻害剤を用いた場合に、IL-11 の発現が腫瘍部で減少することが示された。また、この阻害処理群においては、腫瘍細胞の細胞増殖、ならびに細胞死の亢進が認められた。すなわち、この活性化経路を介して、腫瘍形成が促進されることが示唆された。

#### 研究計画

