

～低分子βグルカン摂取により大腸癌を予防、改善～

昆布などに含まれる低分子βグルカンにより大腸癌を
予防・治療できる可能性を示唆

岩倉 洋一郎教授、および中国中山大学の 唐 策（トウ・サク）教授（東京理科大学生命医科学研究所客員教授）の研究グループはデクチン1（注1）と呼ばれるβグルカン（注2）受容体を欠損させたマウスは大腸癌を発症しにくく、デクチン1阻害作用を持つ低分子量βグルカンを摂取することにより発癌を抑制できることを見出し、その抑制メカニズムを解明しました。この結果はデクチン1を標的とした新たな大腸癌治療薬の開発に対する理論的な根拠を提供すると共に、昆布やわかめなどの低分子量βグルカンを含む食品の摂取が大腸癌の予防に有用である可能性を示しています。

【背景】

私達の腸管は常に病原体や食品に含まれる様々な物質に曝されており、これらの中には癌を引き起こす物質も含まれておりますが、どのような物質がどのようなメカニズムで癌を引き起こしているのか、まだ十分には解っていません。その中で、キノコや酵母などの真菌の構成成分であるβグルカンには抗癌作用があるのではないかとされており、漢方薬や食品添加物として利用されてきました。βグルカンは同じ真菌の仲間である病原性のカンジダ菌などの細胞壁の構成成分でもあります。岩倉研究グループでは、デクチン1（注1）とよばれる細胞表面上の分子がβグルカン（注2）の受容体であり、真菌感染防御に重要な役割を果たしていることを以前明らかにしております(Saijo et al., *Nat. Immunol.*, 2007; *Immunity*, 2010)。ところで、食物には酵母やキノコなどβグルカンが多く含まれおり、大腸にはデクチン1発現細胞が多数認められることから、デクチン1は大腸でも何か機能を果たしている可能性が考えられました。そこで、大腸におけるデクチン1の役割を調べたところ、デクチン1を欠損させたマウスは潰瘍性大腸炎のモデルであるデキストラン硫酸ナトリウム（DSS）誘導大腸炎を起こしにくいことを見出しました。これはデクチン1シグナルを抑制すると腸管で抗菌蛋白質の発現が減少し、このため特定の細菌が増殖し易くなり、このうち乳酸菌やクロストリジウム菌の一部が抑制性のT細胞（Treg）の分化を誘導することによって、大腸炎を抑制するためであることがわかりました（Tang et al., *Cell Host Microbe*, 2015; Tang et al., *Nat. Immunol.*, 2018）。この発見はデクチン1の機能を阻害すると大腸炎を抑制できることを示唆するもので、実際、デクチン1の機能を阻害する活性を持つ低分子量βグルカン（注2）を投与すると大腸炎が抑制されることがわかりました。今回の研究はこのような知見に基づき、デクチン1の欠損が大腸癌の発症に与える影響を調べたものです。

【成果概要】

ヒトの家族性大腸腺腫症モデルである *Apc^{Min}* マウス、および化学発癌モデルであるアゾキシメタン(AOM)–DSS 誘導大腸癌モデルを用いて、デクチン1 遺伝子欠損が腫瘍形成に及ぼす影響を調べたところ、両モデルとも欠損マウスで腫瘍形成が抑制されることを見出しました。意外なことに、無菌動物でも同様の結果が得られた事から、大腸腫瘍の発症制御には腸内細菌は関与していないと考えられます。そこで、そのメカニズムを調べたところ、デクチン1 欠損マウスでは腫瘍内のプロスタグランティン E2 (PGE2) (注3) 濃度が低下しており、COX2 などの PGE2 合成酵素の発現が低下していることが分かりました。PGE2 や COX2 は以前から腸管における腫瘍形成を促進することが知られています。ところで、PGE2 合成酵素の産生細胞を調べたところ、主に腫瘍内に浸潤してきたミエロイド細胞由来抑制細胞(MDSC)で作られていることが分かりました。そして、高分子量βグルカンで MDSC を処理すると強く PGE2 合成酵素の発現が誘導され、逆に低分子量βグルカンでは発現が抑制された事から、デクチン1 シグナルが PGE2 合成を強く促進することが分かりました。興味深いことは、PGE2 が産生細胞である MDSC 自身の分化、増殖を促進していたことで、MDSC は PGE2 を産生することによって自己触媒的に増殖が促進されると考えられます。MDSC は腫瘍形成を促進すると考えられており、MDSC が減少することもデクチン1 欠損マウスで腫瘍が減少する一因と考えられます。

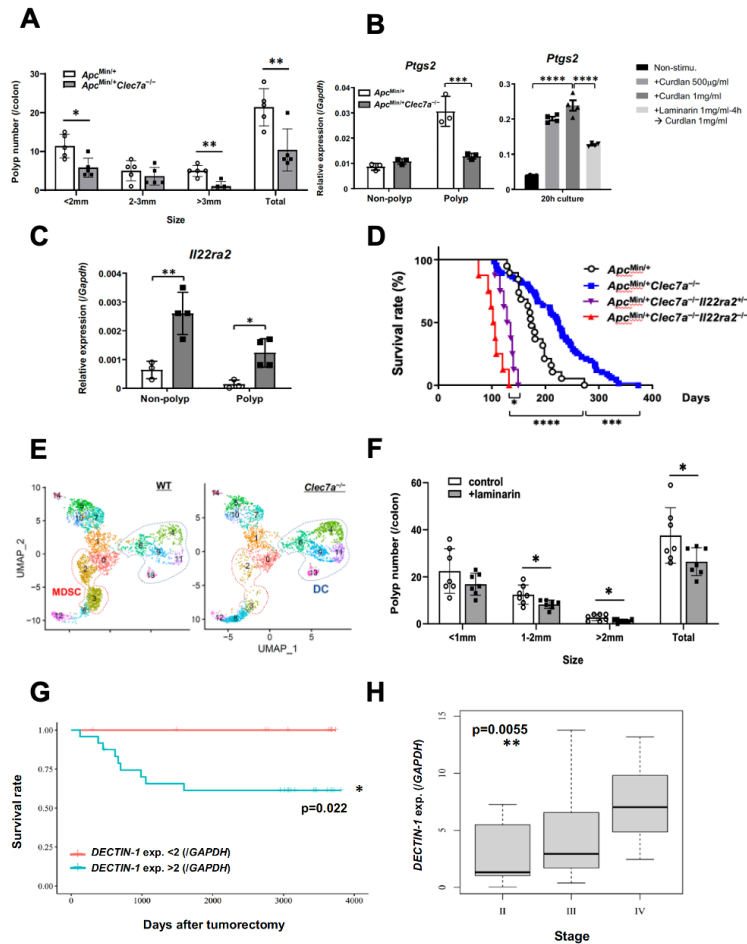
デクチン1 欠損マウスで見られたもう一つの注目すべき現象として、IL-22BP (注4) という蛋白質が増加していたことがあります。この遺伝子を欠損させると *Apc^{Min}* マウスでポリプが増加して早く死亡するようになる事から、この分子は腫瘍抑制に重要な役割を果たしているものと考えられます。IL-22BP の産生は PGE2 によって強く抑制される事から、結局デクチン1 欠損マウスでは PGE2 の産生が減少することによって IL-22BP の産生が亢進し、腫瘍形成が抑制されるものと考えられます。

これらの結果はデクチン1 シグナルを抑制することによって腸管腫瘍形成が抑制できることを示唆します。実際、低分子量βグルカンであるラミナリンをマウスの食餌に混ぜて摂取させたところ、AOM-DSS で誘導した大腸腫瘍形成が有意に抑制されることがわかりました。

それでは人でもデクチン1 は同じような役割を果たしているのでしょうか。唐らは大腸癌の患者ではデクチン1 の発現量が重症度に相関しており、高発現の患者の余命は低発現の患者に比べ有意に短いことを見出しました。さらに人でもデクチン1 発現量と PGE2 の発現量の間には相関関係が認められ、また、IL-22BP 遺伝子の発現量とは逆相関していることが分かりました。また、デクチン1 シグナルは PGE2 合成酵素の発現を亢進させ、低分子量βグルカンは逆に PGE2 合成酵素の発現を抑制することが分かりました。従って、ヒトでもデクチン1 シグナルは腸管腫瘍形成を促進しているものと考えられます。

これまでに、高分子量βグルカンを食品としてではなく生体内に直接投与した場合には、免疫担当細胞の NK 細胞や樹状細胞を活性化して抗腫瘍活性を示すことが報告されています。しかし、食品に含まれるβグルカンが大腸癌の発症にどのような影響を与えるかについて

では詳しく調べられておりませんでした。今回、本研究によって大腸癌の場合はむしろ高分子量βグルカンは腫瘍の増殖を促進し、逆に低分子量βグルカンによってデクチン1シグナルを抑制することによって発癌を抑制できることが解りました。



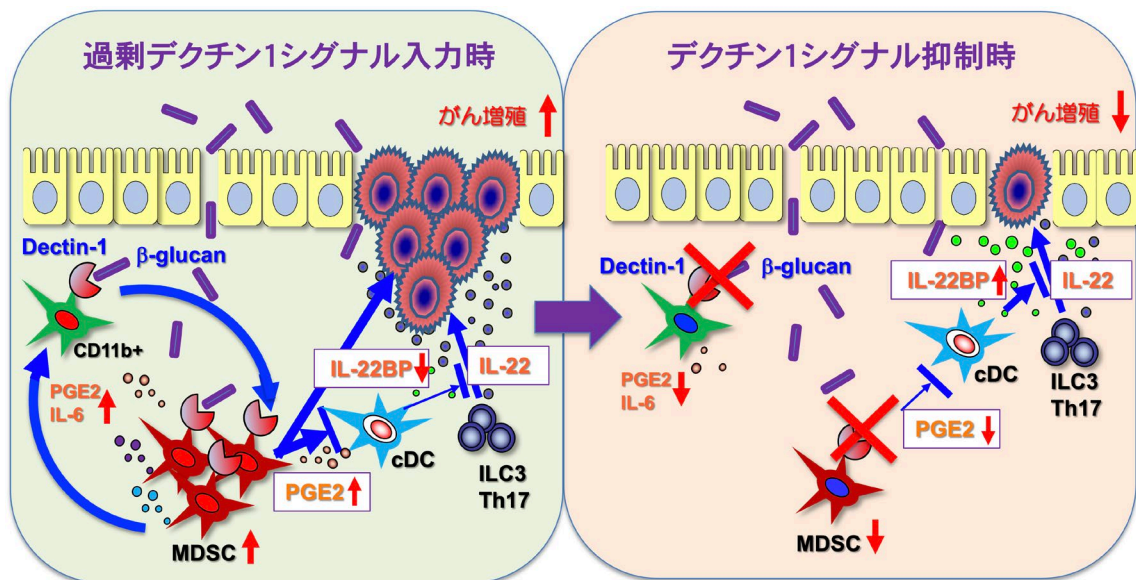
【図の説明】

A. 家族性大腸腺腫症モデル (*Apc^{Min}*)マウスの大腸ポリプ数はデクチン1欠損 (*Clec7a^{-/-}*) マウスで有意に減少している。**B.** ポリプではPGE2合成酵素(Cox2)の発現が低下している。また、試験管内で、高分子量βグルカンであるカードランによりミエロイド細胞内にCox2の発現が誘導され、逆に低分子量βグルカンであるラミナリンによって阻害される。**C.** デクチン1欠損マウスではIL-22BPの発現が亢進している。**D.** デクチン1遺伝子欠損により*Apc^{Min}*マウスの寿命は長くなるのに対し、IL-22BP遺伝子を欠損させると寿命が短くなる。**E.** デクチン1欠損マウスではミエロイド由来抑制細胞(MDSC)の数が減少している。**F.** ラミナリンを食餌に混ぜて食べさせるとAOM-DSS誘導大腸ポリプの数を減少させることができる。**G.** 大腸癌患者のうち、デクチン1発現量の高い人の生存率は低い人に比べると有意に低い。**H.** 大腸癌患者のデクチン1発現量はがんの重症度に相関している。

【今後の展望】

本研究により、マウスでは高分子量 β グルカンでデクチン1を活性化すると、PGE2の産生が促され、IL-22BPの発現が抑制されるために、腸管腫瘍形成が促進されることがわかりました。マウスだけでなく、大腸癌患者でも同様にデクチン1の活性化が癌の増悪化に関与している可能性が示されています。さらに、デクチン1シグナルを低分子量 β グルカンで阻害すると大腸癌を予防、治療できることを、マウスモデルを使って示しました。昆布やわかめなどの海藻にはこの様な低分子量 β グルカンがたくさん含まれています。今後このような低分子量 β グルカンを含む機能性食品やデクチン1を標的とする医薬品など、新たな大腸癌の予防・治療法の開発を目指したいと考えています。

【参考資料】



【まとめ】

- 大腸がんの微小環境内では、 β グルカンによって活性化されたデクチン1シグナルがミエロイド細胞からPGE2とIL-6の産生を誘導する。
- PGE2とIL-6はミエロイド由来抑制細胞(MDSC)の分化・増殖を促進する。
- MDSCはデクチン1を高発現しており、 β グルカン刺激でPGE2を産生し、PGE2はIL-22BPの産生を抑制する。
- IL-22BPの減少はIL-22の作用を増強させ、大腸がんの発生を促進する。
- 従って、デクチン1シグナルを阻害することにより、大腸がんを予防・治療できる。

【論文タイトル】

Blocking Dectin-1 prevents colorectal tumorigenesis by suppressing prostaglandin E2 production in myeloid-derived suppressor cells and enhancing IL-22 binding protein expression

著者

Ce Tang^{1,2,3,*}, Haiyang Sun^{2,3}, Motohiko Kadoki³, Wei Han³, Xiaoqi Ye^{1,3}, Yulia Makusheva³, Jianping Deng², Bingbing Feng², Ding Qiu², Ying Tan², Xinying Wang², Zehao Guo¹, Chanyan Huang⁴, Sui Peng^{1,2}, Minhu Chen¹, Yoshiyuki Adachi⁵, Naohito Ohno⁵, Sergio Trombetta⁶ & Yoichiro Iwakura^{3,*}

(唐策^{1,2,3,*}, ソン ハイヤン³, 角木基彦³, ハン ウエイ³, ヨウ シャオ^{1,3}, マクシェヴァ ユリア³, デン ジンピン², フェン ビンビン², キ デイン², タン イン², ワン キンイン², ゴ ゼハオ¹, ハン シャンヤン⁴, ペン スイ^{1,2}, チェン ミンフ¹, 安達禎之⁵, 大野尚仁⁵, トロンベッタ セルジオ⁶, 岩倉洋一郎^{3,*})

¹中山大學附属第一病院消化器内科、²中山大學附属第一病院精密医学研究所、³東京理科大学生命医科学研究所、⁴中山大學附属第一病院麻酔科、⁵東京薬科大学薬学部、⁶ペーリンガー・インゲルハイム。*責任著者

【発表雑誌】

*この論文は2023年3月17日発行の米国科学誌 *Nature Communications* に掲載されました。

*本研究は文部科学省の科学研究費補助金および中山大學研究費補助金、中国国家自然科学基金委員会の補助を受けてなされたものです。

【用語解説】

- 1. デクチン1** : C型レクチンとよばれる一群の膜結合蛋白質の仲間で、細胞外にある糖鎖認識領域でβグルカンを認識すると活性化シグナルを細胞内に伝え、活性酸素種を誘導して真菌を殺す他、IL-1βやTNF、IL-17Fなどのサイトカインと呼ばれる蛋白質の発現を誘導することにより、好中球を遊走させたり抗菌ペプチドの発現を誘導させたりすることにより、真菌に対する感染防御に重要な役割を果たします。
- 2. βグルカン** : 多糖の一種で、グルコースがβ1,3結合で直鎖状につながったものに、途中でβ1,6結合の分岐が見られます。キノコや酵母などの真菌類の細胞壁の構成成分の一つとなっており、分子量50k以上の巨大な分子です。また、海藻にはラミナリンと呼ばれる分子量3k以下の低分子のβグルカンが含まれていることが知られています。分子量3k以下の低分子βグルカンはデクチン1受容体に結合してもシグナルを伝えることができません。その結果、低分子βグルカンは高分子βグルカンの阻害剤として機能します。
- 3. プロスタグランジン(PGE)E2** : 炎症を引き起こす主要なメディエーターとして知られている。発癌においては、EP2受容体に結合して炎症や細胞増殖に関与する遺伝子の

発現を誘導することによって腫瘍細胞の増殖を促進する。シクロオキシゲナーゼ2 (COX2)は PGE2 を合成する重要な酵素の一つであり、*Ptgs2* 遺伝子によってコードされている。これまでの研究により、アスピリンのような COX2 の阻害剤は大腸癌の発症を抑制することが知られている。しかし、PGE2 の産生制御メカニズムはこれまでよくわかっていなかった。

4. **IL-22BP** : IL-22 binding protein または IL-22 receptor subunit alpha-2 (IL-22RA2)ともいい、サイトカインの一つであり、大腸では樹状細胞で作られていることがわかった。細胞増殖促進活性を持つ IL-22 に結合してその機能を阻害することが知られている。