

令和 6 年 5 月 6 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07110

研究課題名（和文）EmmprinとCD73の結合阻害薬を開発するための基盤研究

研究課題名（英文）Foundational research for developing inhibitors targeting the interaction between Emmprin and CD73

研究代表者

青木 光希子 (Aoki, Mikiko)

福岡大学・医学部・講師

研究者番号：80469379

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：癌が悪性である理由は、癌が周囲の組織に浸潤したり、転移をすることにより、臓器が本来の機能を果たせなくなり、死に至るためです。私たちは、癌の浸潤における詳細なメカニズムを調べることにより、新しい癌の治療のターゲットを探す研究をしています。癌細胞は周囲にある間質の細胞と相互作用をしています。その際に、がん細胞におけるEmmprin、間質におけるCD73という分子が使われていることを見つけました。特に、間質におけるCD73の発現が癌の浸潤には重要であることが分かりました。本研究は、CD73を標的とした新しい癌治療薬を開発する基盤となる研究です。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、癌の浸潤メカニズムにおけるEmmprinとCD73の役割を明らかにしました。これは、癌の悪性化に関わる分子機構の理解を深める重要な発見です。特に、間質のCD73が癌の浸潤を促進することを示したことは、新たな治療ターゲットの可能性を示唆しています。この成果は、癌の基礎研究を大きく前進させるとともに、CD73を標的とした革新的な癌治療法の開発につながる可能性があります。より効果的で副作用の少ない治療法の開発は、癌患者の予後改善とQOL（生活の質）の向上に寄与することが期待されます。本研究は、癌治療の発展と患者福祉の向上に貢献する重要な一歩となるでしょう。

研究成果の概要（英文）：Cancer's malignancy lies in its ability to invade surrounding tissues and metastasize, rendering organs incapable of performing their original functions and ultimately leading to death. Our research focuses on investigating the intricate mechanisms underlying cancer invasion to identify novel therapeutic targets. We have discovered that cancer cells interact with surrounding stromal cells using specific molecules: Emmprin on cancer cells and CD73 on stromal cells. Notably, we found that CD73 expression in the stroma plays a crucial role in cancer invasion. This study serves as a foundation for developing innovative cancer treatments targeting CD73.

研究分野：Pathology

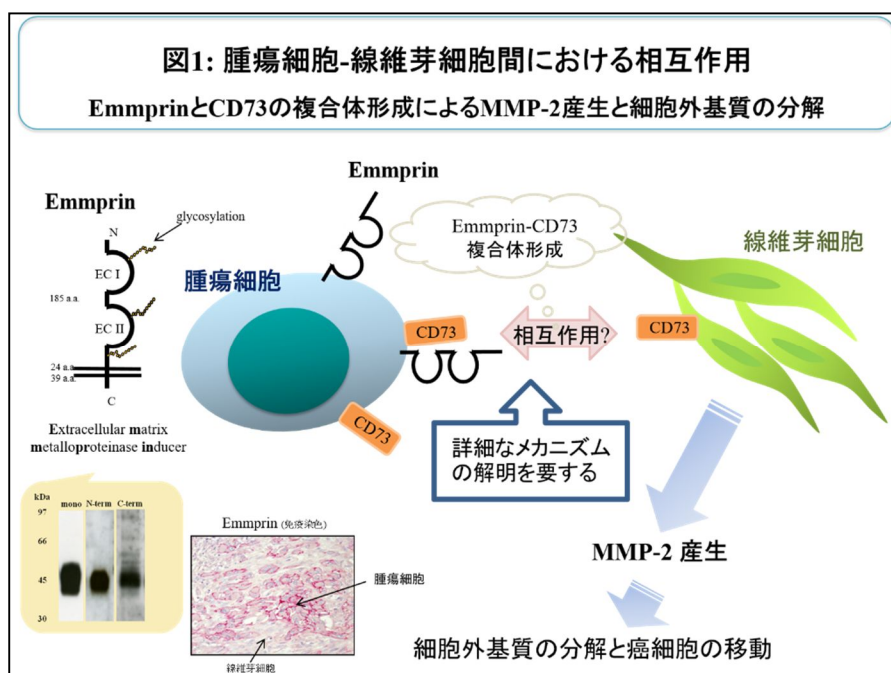
キーワード：cancer invasion emmprin CD73 stromal cells tumor microenvironment

1. 研究開始当初の背景

癌の悪性度はその増殖、浸潤、転移能によって規定され、我々は癌の浸潤をターゲットとした研究を行っている。癌の浸潤、つまり癌細胞の移動には、Matrix metalloproteinase (MMP) による細胞外基質の改変が必須である。MMPs は現在 23 種類が見つかったが、腫瘍間質に最も豊富に存在しているのが MMP-2 (gelatinase A) である。癌組織において、MMPs を産生するのは癌細胞自身ではなく、周囲の間質 (主に線維芽細胞) であることが分かっており、線維芽細胞からの MMPs の産生調整を行う際に重要な役割を果たす蛋白が Emmprin である。我々はこれまでに、癌細胞の浸潤機構、特に Emmprin を中心とした癌と間質の相互作用に着目した研究を行ってきた。肉腫における Emmprin 発現と MMPs 産生への関与、線維芽細胞からの MMPs の産生誘導における機能ドメインの同定、MMPs 産生誘導における N-glycosylation starts による chitobiose unit の必要性、Microvesicle として shedding された Emmprin の、癌から離れた場所にある線維芽細胞への作用を明らかにしてきた。さらに我々は、Emmprin と複合体を形成し、MMP-2 産生調整に関与する CD73 を同定してきた。

2. 研究の目的

本研究では、主に癌に存在する Emmprin と癌と線維芽細胞の両者に存在する CD73 がどのように結合し、MMPs 産生と癌の浸潤に関わっているかの詳細を明らかにし (図 1) Emmprin と CD73 の結合を阻害する薬剤を開発するための基盤を構築することを目的とした。



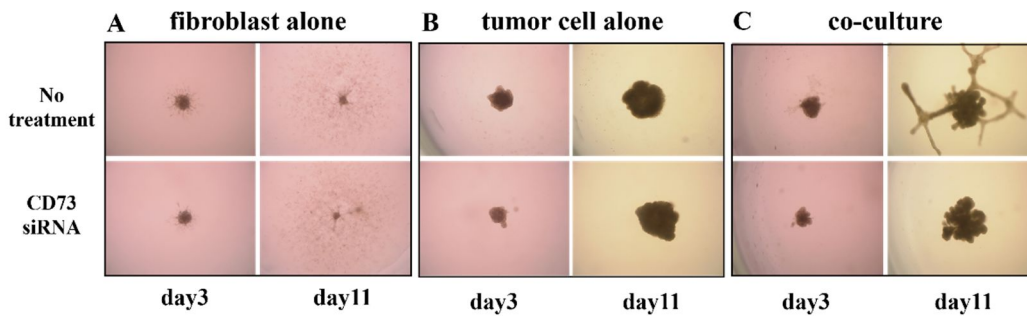
3. 研究の方法

CD73 は線維芽細胞と腫瘍細胞の両方に発現している。MMP-2 産生調整には線維芽細胞上の CD73 が必要であり、腫瘍細胞上の CD73 は MMP-2 産生調整に関与しないことを示すために、線維芽細胞上の CD73 と、腫瘍細胞上の CD73 を別々に siRNA で抑制して共培養した場合の MMP-2 産生についての解析を行った。CD73 の siRNA による MMP-2 の発現抑制は、mRNA レベルにおいて生じてるかについて、CD73 の siRNA を導入した線維芽細胞と腫瘍細胞を共培養し、24 時間後と 48 時間後に抽出した MMP-2 の mRNA レベルを比較した。腫瘍細胞の単独培養と、腫瘍細胞と線維芽細胞の共培養を行った際の細胞形態の比較を行った。腫瘍より分泌された emmprin と線維芽細胞上の CD73 が複合体を形成していることを示すため、線維芽細胞に腫瘍細胞の上清を加えた後、CD73 を緑、emmprin を赤の蛍光色素で染色を行った。CD73 の抑制により腫瘍細胞の浸潤は抑制されるかについて、3D-culture を用いた、腫瘍細胞と線維芽細胞の共培養下で CD73 を抑制することによる浸潤抑制実験を行った。

4. 研究成果

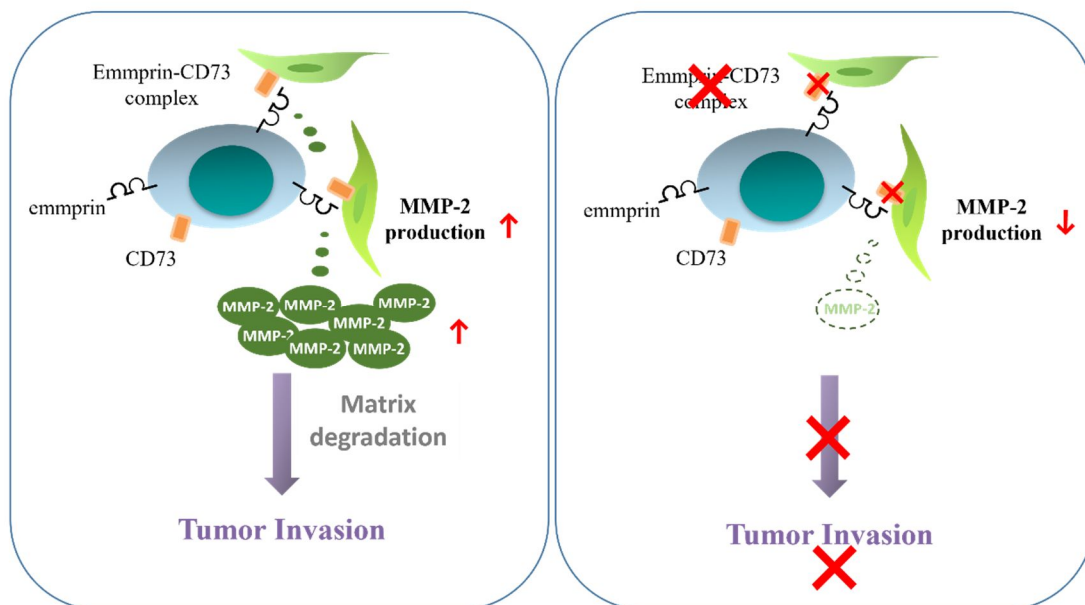
- (1) MMP-2 産生調整には線維芽細胞上の CD73 が必要であり、腫瘍細胞上の CD73 は MMP-2 産生調整に関与しなかった。
- (2) CD73 の siRNA による MMP-2 の発現抑制は、mRNA レベルにおいて生じていた。
- (3) 腫瘍細胞と線維芽細胞は混ざり合いながら増殖し、共培養下に emmprin と CD73 は共発現していた。
- (4) 腫瘍より分泌された emmprin と線維芽細胞上の CD73 が複合体を形成していた。
- (5) CD73 の抑制により腫瘍細胞の浸潤は抑制された(図 2)。

図2



今回の研究では、腫瘍細胞と線維芽細胞の相互作用における CD73/emmprin 複合体形成と MMP-2 の産生調整について、更なる詳細な解析を行った。MMP-2 産生調整には線維芽細胞上の CD73 と腫瘍細胞上の Emmprin が重要であり、これらは trans-manner で結合していた。CD73 の抑制により transcription level で MMP-2 産生が抑制され、腫瘍浸潤も抑制された。線維芽細胞上の CD73 が emmprin の受容体として働き、複合体を形成することにより MMP-2 の産生性が増加し、その結果浸潤性が亢進している可能性が示唆された(図 3)。

図3



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 20件）

1. 著者名 AOKI MIKIKO, TSUNODA TOSHIYUKI, KOGA KAORI, NABESHIMA KAZUKI, HAMASAKI MAKOTO	4. 巻 43
2. 論文標題 MMP-2 Regulation of Emmprin on Tumour Cells and CD73 on Fibroblasts During Tumour-Stromal Interaction	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 3735 ~ 3745
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.16558	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田中 益美, 野原 有起, 吉永 康熙, 佐藤 寿彦, 青木 光希子, 鍋島 一樹
2. 発表標題 乳癌におけるemmprinとCD73の意義
3. 学会等名 第30回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mikiko Aoki, Kaori Koga, Makoto Hamasaki, Kazuki Nabeshima
2. 発表標題 Significance of CD73 expression in invasive breast cancer stroma
3. 学会等名 第81日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青木光希子、古賀佳織、鍋島一樹、角田俊之、濱崎慎
2. 発表標題 腫瘍-間質相互作用におけるMMP-2制御を介した腫瘍細胞上のemmprinと線維芽細胞上のCD73の重要性
3. 学会等名 第26回 日本バイオ治療法学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mikiko Aoki, Kaori Koga, Makoto Hamasaki, Kazuki Nabeshima
2. 発表標題 腫瘍-間質相互作用における腫瘍細胞上のEmmprinと線維芽細胞上のCD73の役割
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青木 光希子, 田中 益美, 古賀 佳織, 鍋島 一樹, 濱崎 慎
2. 発表標題 浸潤性乳癌間質およびリンパ節転移巣におけるCD73発現
3. 学会等名 第55回日本結合組織学会学術大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	濱田 義浩 (Hamada Yoshihiro) (10341439)	福岡大学・医学部・准教授 (37111)	
研究分担者	古賀 佳織 (Koga Kaori) (40572433)	福岡大学・医学部・講師 (37111)	
研究分担者	濱崎 慎 (Hamasaki Makoto) (90412600)	福岡大学・医学部・教授 (37111)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	角田 俊之 (Tsunoda Toshiyuki) (70444817)	福岡大学・医学部・准教授 (37111)	
研究分担者	松本 太一 (Matsumoto Taichi) (80570803)	福岡大学・薬学部・講師 (37111)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関