


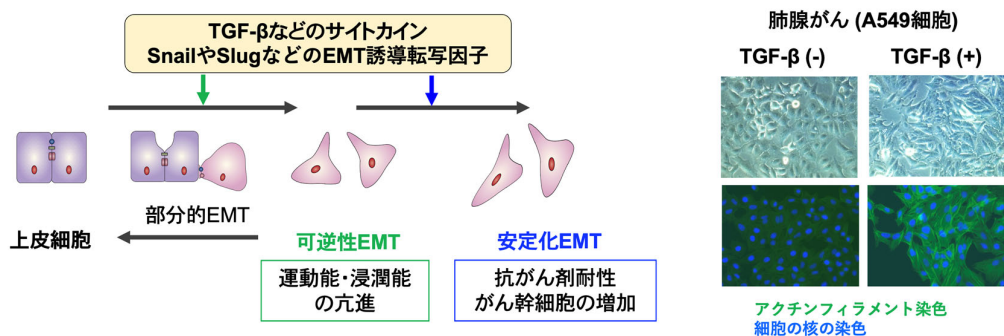
間葉系がん細胞の誘導機構と多様性及び可塑性に関する研究

	研究代表者	東京大学・大学院医学系研究科 (医学部)・卓越教授 宮園 浩平 (みやぞの こうへい)	研究者番号:90209908
	研究課題情報	課題番号: 23H05486 キーワード: 浸潤・転移、シグナル伝達、がん微小環境	研究期間: 2023年度~2027年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか (研究の背景・目的)

● 研究の全体像

悪性度の高いがん細胞ではしばしば間葉系細胞の特徴が見られる。間葉系細胞は上皮間葉移行 (EMT) という現象により誘導されるが、EMTの誘導にはβ型トランスフォーミング増殖因子 (TGF-β)などのサイトカインが中心的な役割を果たし、SnailやSlugなどのEMT誘導転写因子が関与している。間葉系細胞は紡錘形の形状を示し、細胞の運動能が亢進する。がんで見られる間葉系細胞はがんの浸潤や転移に関わるだけでなく、抗がん剤に対する抵抗性を示し、がんの幹細胞の特徴を有するなど、がんの悪性化に密接に関わっている。間葉系がん細胞は多様性に富んでおり、さらには間葉系細胞に移行した細胞がやがてその特質を失うなど、可塑性も有している。本研究課題では、難治がんとして知られる膵臓がん、口腔がん、悪性脳腫瘍である神経膠芽腫 (GBM) を中心に、間葉系がん細胞の特質の分子機構の理解を通して難治がんの革新的な治療法の開発に向けた基礎研究を行う。



● 本研究の構想に至った経緯

膵臓がんにおけるTGF-β作用のパラドクス：膵臓がんでは上皮細胞にがん遺伝子やがん抑制遺伝子の異常が蓄積することで、がんが進行する。がん遺伝子KRASの異常は、膵臓がん発生の早期から見られる。活性化されたKRASはTGF-βと共にEMTを誘導する。膵臓がんの進展の後期ではSMAD4遺伝子の異常が約50%で見られる。SMAD4はTGF-βの細胞内のシグナルを伝える働きを持ち、SMAD4遺伝子に異常が起こるとTGF-βはEMTを起こしにくくなると考えられるが、予想に反して膵臓がんはさらに進展する。その機序は未だに謎である。

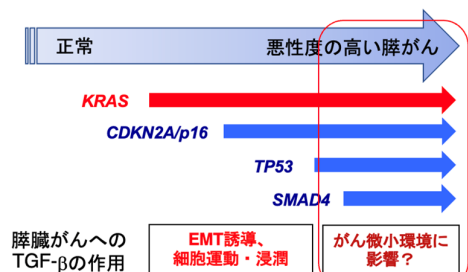
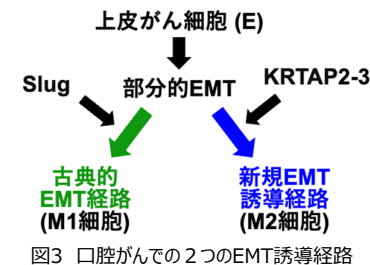


図2 膵臓がんにおけるがん遺伝子 (赤) やがん抑制遺伝子 (青) の異常とTGF-βの役割

口腔がんで見られる2種類の間葉系がん細胞：口腔がん細胞でのEMTは、古くから知られているSlugによる経路 (古典的経路) によって誘導されると考えられてきた。しかし、近年発展してきた1細胞RNAシーケンシングという実験法を用いて、私たちはSlugを介さない新しいEMT誘導経路が存在することを明らかにした。口腔がんでの新規EMT誘導経路はケラチン結合タンパク質 (KRTAP2-3) の働きによる。古典的経路と新規EMT誘導経路から作られる2種類の間葉系がん細胞がどのような特徴をもち、がんの進展にどのように関わっているかの解明は重要な課題である。



脳腫瘍 (神経膠芽腫 GBM) 細胞における間葉型腫瘍細胞：GBMは遺伝子の発現パターンの違いからいくつかに分類される。間葉型のGBMは抗がん剤や放射線治療に抵抗性を示す悪性度の高いタイプである。間葉型のGBM細胞はプロニューラル型のGBM細胞から移行していくと考えられているが、私たちは腫瘍壊死因子 (TNF) と呼ばれるサイトカインの関連分子とその受容体 (HVEM と呼ばれる) が間葉型のGBM細胞の機能と密接に関わることを見出した。HVEMやその関連タンパク質の作用を制御すれば悪性脳腫瘍の新たな治療法の開発へと結びつくと思われる。

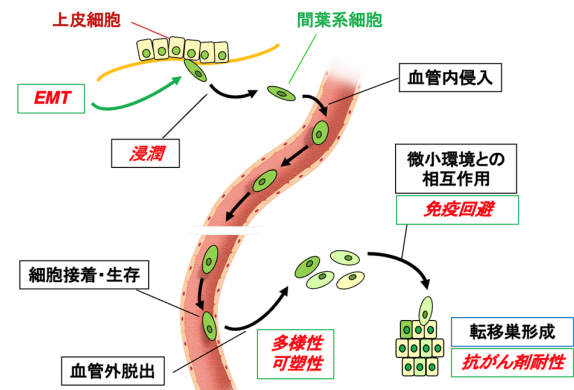
この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

● 進行がんにおける間葉系がん細胞の役割

上皮細胞がEMTを経て間葉系がん細胞になると、進行性・難治性がんの特徴である運動能・浸潤能を獲得し、転移を開始する。遠隔臓器に到達して血管壁に接着、生存した一部のがん細胞が血管外に脱出すると、転移巣を形成する。多様な間葉系がん細胞が相互に作用したり、可塑性を発揮して上皮様細胞に移行することで転移巣を形成する。さらに周囲の微小環境と相互作用して免疫機構から回避したり、抗がん剤や放射線治療への抵抗性を獲得することでがんがさらに進展する。このように間葉系がん細胞はがん転移の様々なステップで重要な役割を果たすと考えられる。

● 間葉系がん細胞を標的としたがん治療法の開発

間葉系がん細胞はがんの進行過程の様々なステップで重要な役割を果たすと考えられることから、がん治療を行う上で重要な標的となると考えられる。本研究では複数のがんの間葉系がん細胞の誘導機構とその特質を比較し、その本質を明らかにすることを目指す。すでに治療の標的となるタンパク分子を複数同定しており、それらの分子の機能を制御することで、がんの新たな治療法の開発のための基礎的知見を得る。



● 社会生活につながるような進展・影響等

- ✓ 本研究は難治がんの究極の表現型の一つとも言える間葉系がん細胞の多様性や可塑性を明らかにすることでがんの本質の理解に迫る。
- ✓ 間葉系がん細胞の特質を分子レベルで解明することでがんの新たな治療法の開発に貢献する。