

平成 26 年 5 月 30 日

肉腫型中皮腫においては、結合組織成長因子 (CTGF) が β カテニンと

オートクラインループを形成し活性化している

—肉腫型中皮腫の診断法・治療法開発への期待—

名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・高橋雅英)生体反応病理学の豊國伸哉(とよくに・しんや)教授と蔣麗(しょう・れい)助教らの研究グループは、動物モデルの解析から、肉腫型中皮腫の血清マーカーならびに治療の分子標的として結合組織成長因子(CTGF)を同定しました。血清 CTGF が高いほど動物は早期に死亡し、また CTGF と β カテニンが相互に刺激しあう悪循環を形成していることがわかりました。これまでヒトの肉腫型中皮腫の血清マーカーや分子治療の標的分子はなかったため、今後、ヒト中皮腫における診断や治療への応用が期待されます。

本研究成果は、英国ならびにアイルランド病理学会誌『The Journal of Pathology』(平成 26 年 5 月 19 日付けの電子版)に掲載されました。

プレスリリース

タイトル

肉腫型中皮腫においては、結合組織成長因子(CTGF)が β カテニンとオートクラインループを形成し活性化している

—肉腫型中皮腫の診断法・治療法開発への期待—

ポイント

- アスベスト曝露による中皮腫発生は潜伏期間が長いため 2025 年が発生のピークとされており、今後 10 万人以上の罹患が予想される。
- 肉腫型中皮腫はまれではあるが、上皮型に比べて予後が悪い。しかしながら、血清診断マーカーや治療標的分子は存在しなかった。
- アスベスト投与によるラット中皮腫モデルを使用して、上皮型と肉腫型で発現の最も異なる遺伝子をスクリーニングすることにより、結合組織成長因子(CTGF)を同定した。
- CTGF は、特に肉腫型中皮腫で分泌されていることが初めて明らかになり、血清の診断マーカーとなり、また分子治療標的ともなることがわかった。

要旨

この度、名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）生体反応病理学の豊國伸哉（とよくに・しんや）教授と蔣麗（しょう・れい）助教らの研究グループは、動物モデルの解析から、肉腫型中皮腫の血清マーカーならびに治療の分子標的として結合組織成長因子(CTGF)を同定しました。血清 CTGF が高いほど動物は早期に死亡し、また CTGF と β カテニンが相互に刺激しあう悪循環を形成していることがわかりました。これまでヒトの肉腫型中皮腫の血清マーカーや分子治療の標的分子はなかったため、今後、ヒト中皮腫における診断や治療への応用が期待されます。

本研究成果は、英国ならびにアイルランド病理学会誌『The Journal of Pathology』（平成 26 年 5 月 19 日付けの電子版）に掲載されました。

1. 背景

新しい物質はひとの生活を豊かにしますが、ときとして重大な健康被害をもたらすことがあります。最も有名な例の一つに繊維状の鉱物であるアスベスト（石綿）があります。アスベスト繊維は 20 世紀を通じて全世界的に使用されましたが、吸入後 20 年から 40 年の潜伏期間を経て中皮腫や肺癌をもたらすことが分かり、現在では大きな社会問題となっています。中皮腫は早期発見が困難であり、未だ確立された治療法がないために診断後 5 年生存率は数%しかありません。その中でも、肉腫型とよばれる組織型のものは 10%以下ですが、極めて予後が悪いことがわかっています。それにもかかわらず、これまで血清診断マーカーや分子治療のための標的分子は存在しませんでした。

2. 研究成果

ヒトで肉腫型中皮腫のサンプルを収集するのは容易ではないため、ラットアスベスト誘発中皮腫モデルを使用しました。ラットの発がんモデルでは上皮型中皮腫と肉腫型中皮腫はほぼ同数になります。その豊富なサンプルを利用して、上皮型と肉腫型で最も発現量の異なる遺伝子を網羅的に検索しました。その結果、結合組織成長因子(CTGF)が同定され、しかもネットワーク解析でその中央に存在することもわかりました。また、CTGF を多く発現させると細胞のかたちが紡錘形となり、逆に少なくすると細胞間の接着が強くなることがわかりました。つまり、CTGF が上皮型から予後の悪い肉腫型への上皮間葉転換を制御していることとなります。肉腫型中皮腫における CTGF の作用を詳しく調べると、受容体が存在し、その受容体を介してβカテニンを活性化し核内への移行を促し、再び CTGF の発現に寄与するという悪循環をきたしていることもわかりました（オートクラインループ）。さらに、動物モデルで血清を調べると、特に肉腫型中皮腫で CTGF が高値になっており、しかも CTGF 値の高いラットの方が早く死亡することが判明しました。これらより、CTGF は肉腫型中皮腫の優れた血清マーカーとなり、また分子治療標的となる可能性があります。さらに、CTGF は上皮型中皮腫においても正常中皮細胞よりは有意に高い発現をしており、分泌が認められるので中皮腫全般の診断・治療に有用な可能性があります。

3. 今後の展開

現在ヒトの中皮腫において同様の現象が認められるのかを検討しています。将来的に、肉腫型中皮腫早期発見あるいは治療効果判定のための血清マーカーとなり、分子標的治療のための標的分子となる可能性があります。

4. 発表雑誌：

Li Jiang, Yoriko Yamashita, Shan-Hwu Chew, Shinya Akatsuka, Shun Ukai, Shenqi Wang, Hirota Nagai, Yasumasa Okazaki, Takashi Takahashi and Shinya Toyokuni. Connective tissue growth factor and β-catenin constitute an autocrine loop for activation in rat sarcomatoid mesothelioma.

The Journal of Pathology (2014年5月19日付けの電子版に掲載)

English ver.

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/_material/_nu_medical_en/_res/ResearchTopics/CTGF_20140519en.pdf

上皮間葉転換

