

## 肺腺がんにおいて高悪性をきたすメカニズムを解明 ～予後不良なサブタイプに対する新規治療法開発に期待～

愛知県がんセンター分子診断トランスレーショナルリサーチ分野の田口歩分野長(兼国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学大学院医学系研究科先端がん診断学連携教授)の研究グループは、名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科学(田中一大病院助教:共同筆頭著者、長谷川好規名誉教授)、同大学院医学系研究科呼吸器外科学(芳川豊史教授)、MD アンダーソンがんセンターとの国際共同研究により、肺腺がんの予後不良なサブタイプである TTF-1<sup>\*1</sup> 陰性肺腺がん、高悪性をきたす分子生物学的メカニズムを詳細に解明しました。

本研究では、41 個の肺腺がん細胞株を用いた遺伝子発現やタンパク質発現の網羅的な解析から、TTF-1 陰性肺腺がんでは、SRGN というタンパク質が非常に多く分泌されていることを突き止めました。その機序として、メチオニンというアミノ酸の代謝経路が変化したために、遺伝子発現を制御する重要なメカニズムの一つである DNA メチル化<sup>\*2</sup> が起こらなくなり、SRGN の発現が誘導されることを見出しました。SRGN は、正常の免疫細胞からも多く分泌され、炎症を起こすサイトカインなどの制御に関わっています。肺腺がん細胞から分泌された SRGN は、がん細胞自身の高悪性を促進し、免疫チェックポイント分子 PD-1 と結合して免疫細胞の機能を抑制する PD-L1 の発現を誘導しました。それと同時に、腫瘍内に存在する正常細胞である線維芽細胞や、血管内皮細胞に働きかけて、がん細胞の周囲をより増殖や転移に適した環境に作り替えることが明らかになりました。

この結果から、SRGN やその関連分子の制御が、予後不良なサブタイプである TTF-1 陰性肺腺がんの新しい治療法となることが期待できます。また、肺腺がん組織において SRGN の発現は免疫チェックポイント阻害剤が有効とされる PD-L1 の高い発現と関連したことから、SRGN を発現させた肺腺がんは免疫チェックポイント阻害剤により著明に縮小したことから、SRGN は予後予測バイオマーカーとしてだけでなく、免疫チェックポイント阻害剤の効果を予測するバイオマーカーとしても有用であることが示唆されました。

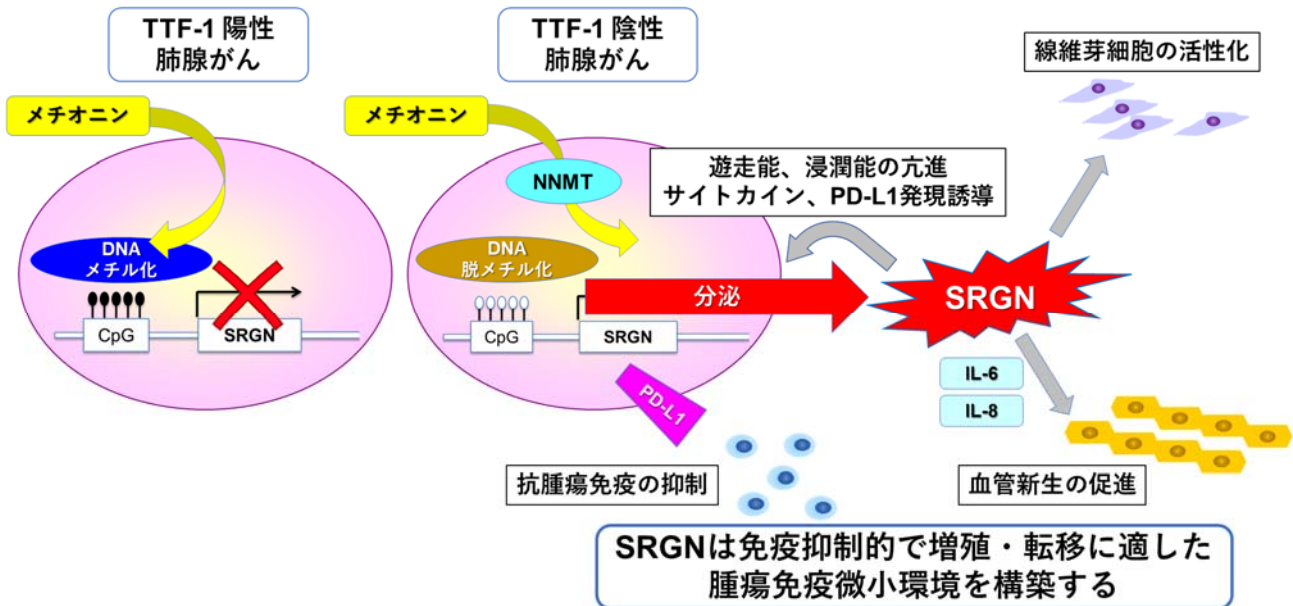
本研究成果は、令和 3 年 9 月 16 日(日本時間)に、米国国立がん研究所雑誌(Journal of the National Cancer Institute; JNCI)オンライン版に掲載されました。

## ポイント

○肺腺がんの予後不良なサブタイプである TTF-1 陰性肺腺がん、SRGN がその高悪性化を促進する重要な因子であることを明らかにしました。

○SRGN やその関連分子の制御が、TTF-1 陰性肺腺がんの新しい治療法となることが期待できます。

○SRGN の発現は、予後や免疫チェックポイント阻害剤の効果を予測する診断バイオマーカーとして応用できる可能性があります。



## 1. 背景

肺がんは、罹患者数、死亡者数ともに増加の一途をたどっており、特に死亡者数は7万5千人を超えて全がん種の中で最も多くなっています。肺がんにはいくつかの種類がありますが、その中で発生頻度が最も高いのが肺腺がんです。多くの肺腺がんでは TTF-1 という転写因子が発現しており、TTF-1 は肺腺がんの組織学的診断にも用いられています。その一方で、様々な研究から、TTF-1 の発現が認められない約 20%の肺腺がんは進行が早く予後が悪いことが明らかになりました。そこで、TTF-1 陰性肺がんがどのように悪性度を高めているのか、というメカニズムを明らかにすることが、TTF-1 陰性肺がんに対する新たな治療法の開発を進めるための喫緊の課題となりました。

## 2. 研究成果

本研究では、まず 41 個の肺腺がん細胞株の網羅的な遺伝子発現データとタンパク質発現データの解析から、SRGN がほぼ TTF-1 陰性肺腺がんからのみ分泌されていることを突き止めました。SRGN の制御機構を解明するために TTF-1 陰性肺腺がん細胞に TTF-1 を発現させたところ、SRGN の発現は抑制されたものの、TTF-1 陽性肺腺がん細胞で TTF-1 の発現を抑制しても SRGN は発現しなかったことから、TTF-1 とは別の分子メカニズムが SRGN の発現を制御していることが示唆されました。興味深いことに、TTF-1 陰性肺腺がんでは、NNMT というタンパク質が過剰に発現していることを見出しました。NNMT は、必須アミノ酸であるメチオニンの代謝に関連する酵素

ですが、メチオニン代謝経路からは遺伝子発現を制御する重要な分子メカニズムである DNA メチル化に必須な代謝産物が供給されることがわかっています。そこで、安定同位体標識トレーサー法<sup>※3</sup> などによって肺腺がん細胞のメチオニン代謝を解析したところ、TTF-1 陰性肺腺がん細胞では NNMT の過剰発現によってメチオニン代謝がリプログラミングされ、SRGN 遺伝子の DNA メチル化が起こらなくなっており、SRGN の発現が誘導されていることが明らかになりました。

次に、SRGN の肺腺がんにおける機能解析に取り組みました。SRGN はほぼすべての免疫細胞から分泌されており、炎症を起こすサイトカインなどの制御に関わっています。がん細胞から分泌された SRGN は、がん細胞自身の遊走能、浸潤能を亢進させ、炎症性サイトカインである CXCL1、IL-6、IL-8 の発現や、免疫チェックポイント分子 PD-1 と結合して免疫細胞の機能を抑制する PD-L1 の発現を誘導しました。また、SRGN は線維芽細胞の活性化を促進したことに加えて、SRGN が制御する IL-6 と IL-8 は血管内皮細胞の血管新生を促進したことから、がん細胞から分泌された SRGN は、より免疫抑制的でより増殖や転移に適した腫瘍免疫微小環境の構築に重要な役割を果たしていることが明らかになりました。

さらに、米国 MD アンダーソンがんセンターから提供された肺腺がん 94 症例、名古屋大学医学部付属病院から提供された肺腺がん 105 例において SRGN の発現を検討したところ、SRGN が発現している症例では、有意に全生存期間が短く、また、PD-L1 の発現が高いことを見出しました。PD-L1 の発現が高い腫瘍は、免疫チェックポイント阻害剤が有効である可能性が高いことが知られています。SRGN を発現させたマウス肺腺がん細胞を移植したマウスモデルにおいて、免疫チェックポイント阻害剤によって腫瘍が著明に縮小したことから、SRGN は予後予測バイオマーカーとしてだけでなく、免疫チェックポイント阻害剤の効果を予測するバイオマーカーとしても有用であることが示唆されました。

### 3. 今後の展開

今回、肺腺がんの予後不良なサブタイプである TTF-1 陰性肺腺がんにおいて、SRGN による腫瘍免疫微小環境の構築がその高悪性化に重要な役割を果たしていることが明らかになりました。本研究の成果は、SRGN や、腫瘍免疫微小環境、また NNMT など関連する分子を標的とする新たな治療法の開発につながることを期待されます。また、SRGN の発現を解析することで予後予測、免疫チェックポイント阻害剤の効果予測など、肺腺がん症例の層別化とより精密な個別化医療の実現も期待できます。

### 4. 用語説明

※1 TTF-1

Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1) は、甲状腺と、肺の細気管支や肺胞上皮細胞に特異的に発現しています。肺の発生や分化に必須の転写因子である一方で、肺腺がんの一部では、その生存に必要なリネッジ特異的がん遺伝子として知られています。

※2 DNA メチル化

DNA メチル化は、正常な発生や分化において遺伝子の発現を制御する重要な役割を担っています。遺伝子プロモーター領域の DNA がメチル化されることで、遺伝子の発現は低下します。がん細胞では、DNA メチル化の異常によるがん遺伝子の活性化やがん抑制遺伝子の不活化がしばしば見ら

れます。

### ※3 安定同位体標識トレーサー法

アミノ酸の中で特定の部位の原子を安定同位体によって標識し、その同位体を目印にして生体物質の合成や分解を解析する方法です。

## 5. 発表雑誌

掲雑誌名 : Journal of the National Cancer Institute

論文タイトル : SRGN-Triggered Aggressive and Immunosuppressive Phenotype in a Subset of TTF-1-Negative Lung Adenocarcinomas

著者 : Ichidai Tanaka, MD, PhD<sup>1,2,‡</sup>, Delphine Dayde, PhD<sup>1,‡</sup>, Mei Chee Tai, PhD<sup>1,‡</sup>, Haruki Mori, MD<sup>3,‡</sup>, Luisa M. Solis, MD, PhD<sup>1</sup>, Satyendra C. Tripathi, PhD<sup>4,14</sup>, Johannes F. Fahrman, PhD<sup>4</sup>, Nese Unver, PhD<sup>4</sup>, Gargy Parhy, MS<sup>1</sup>, Rekha Jain, PhD<sup>1</sup>, Edwin R. Parra, MD, PhD<sup>1</sup>, Yoshiko Murakami, MD, PhD<sup>5</sup>, Clemente Aguilar-Bonavides, PhD<sup>6</sup>, Barbara Mino, PhD<sup>1</sup>, Muge Celiktas, MS<sup>4</sup>, Dilsher Dhillon, MS<sup>4</sup>, Julian Phillip Casabar, MS<sup>4</sup>, Masahiro Nakatochi, PhD<sup>7</sup>, Francesco Stingo, PhD<sup>6,15</sup>, Veera Baladandayuthapani, PhD<sup>6</sup>, Hong Wang, PhD<sup>4,16</sup>, Hiroyuki Katayama, PhD<sup>4</sup>, Jennifer B. Dennison, PhD<sup>4</sup>, Philip L. Lorenzi, PhD<sup>8</sup>, Kim-Anh Do, PhD<sup>6</sup>, Junya Fujimoto, MD, PhD<sup>1</sup>, Carmen Behrens, MD, PhD<sup>9</sup>, Edwin J. Ostrin, MD, PhD<sup>10</sup>, Jaime Rodriguez-Canales, MD, PhD<sup>1</sup>, Tetsunari Hase, MD, PhD<sup>2</sup>, Takayuki Fukui, MD, PhD<sup>11</sup>, Taisuke Kajino, PhD<sup>3</sup>, Seiichi Kato, MD, PhD<sup>5</sup>, Yasushi Yatabe, MD, PhD<sup>5</sup>, Waki Hosoda, MD, PhD<sup>5</sup>, Koji Kawaguchi, MD, PhD<sup>11</sup>, Kohei Yokoi, MD, PhD<sup>11</sup>, Toyofumi F. Chen-Yoshikawa, MD, PhD<sup>11</sup>, Yoshinori Hasegawa, MD, PhD<sup>2</sup>, Adi F. Gazdar, MD, PhD<sup>12,†</sup>, Ignacio I. Wistuba, MD, PhD<sup>1</sup>, Samir Hanash, MD, PhD<sup>4</sup>, Ayumu Taguchi, MD, PhD<sup>1,3,13,\*</sup>

所属 :

1. Department of Translational Molecular Pathology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA
2. Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan
3. Division of Molecular Diagnostics, Aichi Cancer Center, Nagoya, Japan
4. Department of Clinical Cancer Prevention, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA
5. Department of Pathology and Molecular Diagnostics, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan
6. Department of Biostatistics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA
7. Public Health Informatics Unit, Department of Integrated Health Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan
8. Department of Bioinformatics and Computational Biology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA
9. Department of Thoracic/Head and Neck Medical Oncology, The University of Texas MD

Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA

10. Department of Pulmonary Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA

11. Department of Thoracic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

12. Hamon Center for Therapeutic Oncology, Department of Pathology, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA

13. Division of Advanced Cancer Diagnostics, Department of Cancer Diagnostics and Therapeutics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

14. Present address: Department of Biochemistry, All India Institute of Medical Sciences, Nagpur, Maharashtra, India

15. Present address: Department of Statistica, Informatica, Applicazioni “G.Parenti”, University of Florence, Florence, Italy

16. Present address: Hangzhou Cosmos Wisdom Mass Spectrometry Center of Zhejiang University Medical School, 198 Qidi Road, Xiaoshan District, Hangzhou, Zhejiang, China.

†Deceased.

‡These authors contributed equally.

\*Corresponding author.

DOI : <https://doi.org/10.1093/jnci/djab183>

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Jou\\_Nat\\_Can\\_210916en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Jou_Nat_Can_210916en.pdf)