

平成 27 年 3 月 3 日

癌の進展に重要な癌関連線維芽細胞の機能制御の メカニズムを解明

名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・高橋雅英)分子病理学・腫瘍病理学 高橋雅英(たかはしまさひで)教授、浅井直也(あさいなおや)准教授、榎本篤(えのもとあつし)准教授、循環器内科学 室原豊明(むろはらとよあき)教授、山村由美子(やまむらゆみこ)客員研究者らの研究チームは、癌の進展に関与しているとされている癌関連線維芽細胞において、その役割に重要な細胞内シグナル伝達系の一つを解明しました。本研究成果は、米国の科学雑誌『Cancer Research』(米国東部時間 3 月 2 日付けの電子版)に掲載されました。

腫瘍の進展には癌細胞自身の性質や特性だけでなく、これを取りまく腫瘍微小環境の影響が重要であることが最近注目されています。癌細胞だけでなく、これらの腫瘍微小環境もターゲットにすることで、より効率的に癌の治療を行うことが可能になるのです。研究チームは、様々な癌細胞で発現、活性化されている癌蛋白 Akt の基質である Girdin(ガーディン)に着目し、ヒトの乳癌の腫瘍微小環境においても Girdin が活性化されていることを確認しました。Girdin が活性化されない変異型マウスの皮下に癌細胞を移植すると、野生型(対照)マウスと比べて腫瘍の増大は抑制されており、腫瘍微小環境において Girdin が活性化されることで腫瘍が進展することが示唆されました。また、腫瘍微小環境の重要な構成細胞である癌関連線維芽細胞を癌細胞とともにマウスに移植する実験から、通常の癌関連線維芽細胞と比較して変異型マウスから得られた癌関連線維芽細胞は、腫瘍を進展させる能力が減弱していることがわかりました。

本研究の結果より、Akt-Girdin シグナル伝達系は癌細胞だけではなく癌関連線維芽細胞においても重要であり、治療の標的になりうると考えられます。

プレスリリース

タイトル

癌の進展に重要な癌関連線維芽細胞の機能制御のメカニズムを解明

ポイント

○ヒトの乳癌において癌蛋白 Akt の基質である Girdin（ガーディン）は、乳癌細胞のみならず癌組織周囲に存在する線維芽細胞（癌関連線維芽細胞）に発現し、活性化されていることがわかりました。

○Girdin の活性化を障害させたマウスでは、皮下に移植した癌の増大が抑制されました。

○Girdin の活性化を障害させた癌関連線維芽細胞を、癌細胞と共にマウスの皮下に移植すると、通常の癌関連線維芽細胞と比較して癌を増大させる効果が減弱していることが確認されました。

○Akt の機能の阻害は、癌細胞のみならず癌関連線維芽細胞の機能にも影響を及ぼすことで、より高い癌の治療効果を発揮すると期待されます。

要旨

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）分子病理学・腫瘍病理学 高橋雅英（たかはしまさひで）教授、浅井直也（あさいなおや）准教授、榎本篤（えのもとあつし）准教授、循環器内科学 室原豊明（むろはらとよあき）教授、山村由美子（やまむらゆみこ）客員研究者らの研究チームは、癌の進展に関与しているとされている癌関連線維芽細胞において、その役割に重要な細胞内シグナル伝達系の一つを解明しました。本研究結果は、米国の科学雑誌『Cancer Research』（米国東部時間 3 月 2 日付けの電子版）に掲載されました。

腫瘍の進展には癌細胞自身の性質や特性だけでなく、これを取りまく腫瘍微小環境の影響が重要であることが最近注目されています。癌細胞だけでなく、これらの腫瘍微小環境もターゲットにすることで、より効率的に癌の治療を行うことが可能になるのです。研究チームは、様々な癌細胞で発現、活性化されている癌蛋白 Akt の基質である Girdin（ガーディン）に着目し、ヒトの乳癌の腫瘍微小環境においても Girdin が活性化されていることを確認しました。Girdin が活性化されない変異型マウスの皮下に癌細胞を移植すると、野生型（対照）マウスと比べて腫瘍の増大は抑制されており、腫瘍微小環境において Girdin が活性化されることで腫瘍が進展することが示唆されました。また、腫瘍微小環境の重要な構成細胞である癌関連線維芽細胞を癌細胞とともにマウスに移植する実験から、通常の癌関連線維芽細胞と比較して変異型マウスから得られた癌関連線維芽細胞は、腫瘍を進展させる能力が減弱していることがわかりました。

本研究の結果より、Akt-Girdin シグナル伝達系は癌細胞だけではなく癌関連線維芽細胞においても重要であり、治療の標的になりうると考えられます。

1. 背景

昨今、癌の研究は、癌細胞自身の遺伝子突然変異や細胞内シグナルに関してだけでなく、それを取りまく腫瘍微小環境にも注目が集まっています。これらの細胞は初期の段階では異常な細胞に対して働きかけて正常状態を保とうとしていますが、ある段階から癌細胞の進展を促進させる

ように反応していきます。さまざまな増殖因子やサイトカインを分泌して癌細胞の増殖、浸潤、転移を促し、その他にも腫瘍を栄養する血管の形成を促進させたり、癌細胞の浸潤の足場を形成したりします。そのため、癌細胞自身だけではなく、これらの腫瘍微小環境を治療の標的とする研究が基礎および臨床の場でなされていますが、未だ十分には解明されていません。

2. 研究成果

研究チームはヒトの乳癌組織において Akt シグナルの下流にある Girdin（ガーディン）というアクチン結合蛋白が、乳癌細胞以外にも癌関連線維芽細胞や血管内皮細胞に発現し、活性化されていることに着目しました。乳癌、膵癌、大腸癌や前立腺癌などの充実性腫瘍の場合、癌関連線維芽細胞は腫瘍微小環境の中で最も多い細胞です。そこで Girdin が活性化されないマウスの皮下に癌細胞を移植する実験を行い、腫瘍微小環境における Girdin の役割を検討しました。Girdin の活性化を障害させたマウスでは野生型（対照）マウスと比較して、癌の増大が抑制されており、腫瘍組織に存在している癌関連線維芽細胞の数も少ないことが判明しました。腫瘍血管量は両群で有意差が認められなかったことより、血管内皮細胞ではなく癌関連線維芽細胞内における Akt シグナルが腫瘍の進展に寄与していると考えました。Akt による Girdin の活性化を障害させたマウスから得られた線維芽細胞や癌関連線維芽細胞を癌細胞と共にマウスへ移植した実験では、野生型マウスの線維芽細胞や癌関連線維芽細胞を用いた群と比較して癌の増大が抑制されていました。Girdin の活性化を障害させたマウスから得られた線維芽細胞は、野生型マウスから得られた線維芽細胞と比較して増殖能や移動能が低下しており、このことが腫瘍の進展に影響を及ぼしているものと考えられました。

3. 今後の展開

癌細胞内の Akt シグナル伝達系の研究は以前より報告されていますが、癌関連線維芽細胞内の Akt シグナルに関しては今まで解明されていませんでした。今回の研究結果より、Akt による Girdin の活性化を標的とする治療は癌細胞のみならず癌関連線維芽細胞にも影響を及ぼすことで、より高い治療効果を発揮するものと期待されます。

4. 発表雑誌：

Yumiko Yamamura, Naoya Asai, Atsushi Enomoto, Takuya Kato, Shinji Mii, Yuji Kondo, Kaori Ushida, Kaoru Niimi, Nobuyuki Tsunoda, Masato Nagino, Shu Ichihara, Koichi Furukawa, Kengo Maeda, Toyoaki Murohara, Masahide Takahashi. Akt-Girdin Signaling in Cancer-Associated Fibroblasts Contributes to Tumor Progression. *Cancer Research* (2015 年 3 月 2 日付けの電子版に掲載)

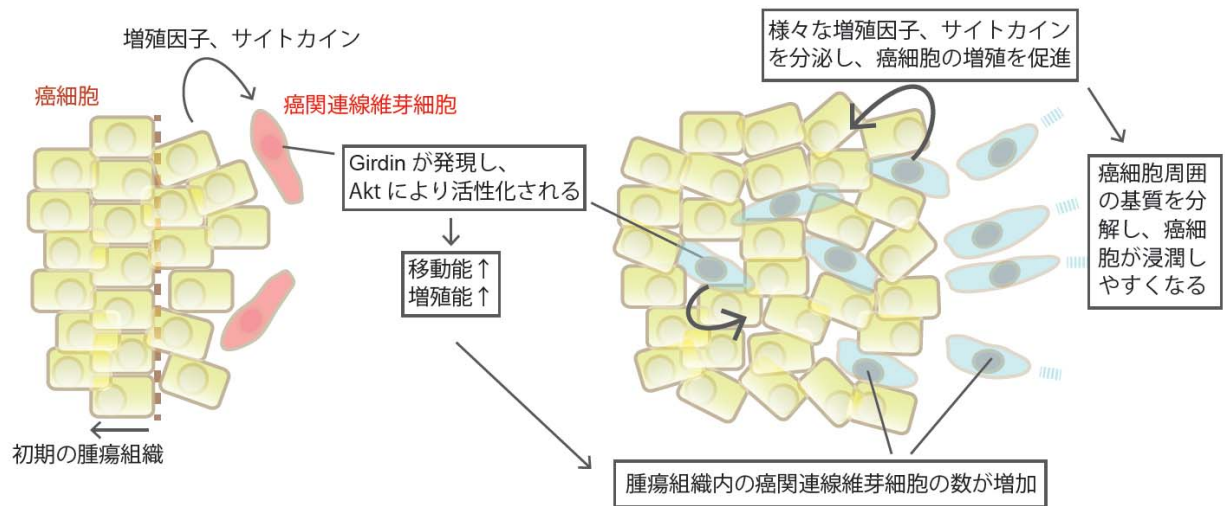


図 癌関連線維芽細胞の癌の進展における役割

English ver.

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical/en/res/ResearchTopics/ark-girdin_20150303en.pdf