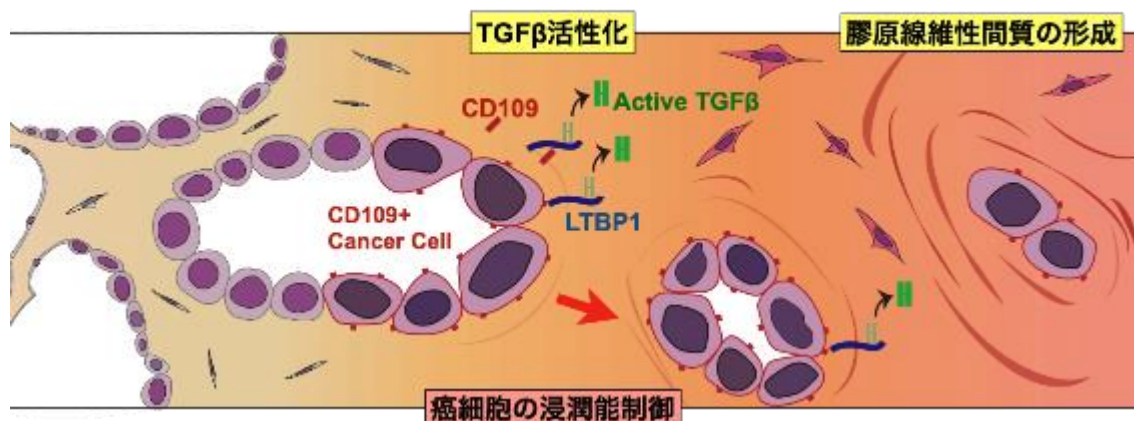


## CD109による肺腺癌の間質浸潤制御機構



## 肺腺癌の間質浸潤に重要な分子メカニズムを発見

名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍病理学の滝 哲郎 大学院生（筆頭著者）、三井 伸二 講師、榎本 篤 教授、高橋 雅英 名誉教授らの研究グループは、癌細胞に発現する GPI アンカー型膜タンパク質<sup>\*1</sup>である CD109 が、肺腺癌<sup>\*2</sup>の間質浸潤<sup>\*3\*4</sup>を促進し予後不良に関連する重要な分子であることを発見しました。さらに、その機序として、CD109 と間質タンパク質 LTBP1 の相互作用による TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ )シグナル<sup>\*5</sup> 制御機構を見出しました。癌細胞の間質浸潤には癌細胞・癌間質の相互作用が不可欠で、TGF- $\beta$  はその中で中心的な役割を果たすことが知られています。肺腺癌の間質浸潤及びそれに伴う癌間質の形成は重要な予後規定因子でありながら、そのメカニズムに関しては未だ不明な点が多く、本研究が同課題を解決する重要な手がかりになる可能性があります。また、今後 CD109 の発現を制御する上流の分子機構を解析することで、さらなる発展が望めると考えられます。

加えて本研究では、CD109 が正常肺胞上皮や肺腺癌の非浸潤性病変では発現が認められない一方で、浸潤性病変・特に高悪性度病変に強く発現することが明らかになりました。病理診断上 CD109 が予後予測だけでなく間質浸潤マーカーとして有用である可能性が示唆されます。また、CD109 を治療標的とすることができれば、悪性度の高い浸潤性病変を直接攻撃できると考えられるため、CD109 に対する治療開発が期待されます。

本研究は、日本学術振興会・科学研究費助成事業及び中京長寿医療研究推進財団の支援により行われました。研究成果は、2020 年 10 月 25 日に日本癌学会機関誌「Cancer Science」のオンライン版で公開されました。

## ポイント

- 肺腺癌において、GPI アンカー型膜タンパク質 CD109 が間質浸潤を促進する重要な因子であることを発見しました。
- 間質浸潤を制御するメカニズムとして、CD109 と間質タンパク質 LTBP1 の相互作用による TGF- $\beta$  シグナル制御機構を見出しました。
- 本研究が、肺腺癌の間質浸潤のメカニズムを解明する重要な手がかりになる可能性があります。
- CD109 を標的とした新規治療法開発や間質浸潤の診断マーカーとしての応用が期待されます。

## 1. 背景

肺腺癌の間質浸潤及びそれに伴う癌間質の形成は最も重要な予後規定因子の一つですが、その機序に関しては未だ不明な点が多く残されています。本研究では、GPI アンカー型膜タンパク質 CD109 に注目し、この肺腺癌の間質浸潤のメカニズムの一端を解明することを目的としています。

## 2. 研究成果

本研究チームは、ヒト肺腺癌組織の免疫組織化学染色<sup>6</sup>にて、CD109 が正常肺胞上皮あるいは腺癌の非浸潤性病変では陰性である一方で、間質の膠原線維(コラーゲン)の増生を伴う浸潤性病変の癌細胞に陽性となることを見出しました(図 1)。また、CD109 の発現レベルは、肺腺癌患者の術後の生存率の悪化に関係していました。興味深いことに、肺腺癌発症マウスモデルで CD109 を欠失させると、浸潤と間質の反応が少ない予後の良い腺癌を発症することが確認されました(図 2)。また、ヒト肺癌細胞に CD109 を発現させると浸潤しやすくなることを見出しました。以上から、癌細胞に発現する CD109 が肺腺癌の間質浸潤制御因子であることが明らかになりました。

続いて、その背景にある分子機構の解明のために CD109 の結合分子を網羅的に検索し、間質タンパク質 LTBP1(latent TGF- $\beta$  binding protein)を同定しました。LTBP1 は活性のない潜在型 TGF- $\beta$  に結合するタンパク質で、他のタンパク質との相互作用によって TGF- $\beta$  を活性型として放出する機能を持っています。活性型 TGF- $\beta$  を定量する実験では、CD109 が LTBP1 存在下で TGF- $\beta$  の潜在型から活性型への転換を促進することが明らかになりました。また、ヒト肺腺癌組織では、CD109 と LTBP1 が共に強く発現する領域で TGF- $\beta$  シグナルが促進されていました。癌の間質浸潤及び膠原線維増生を含む間質反応において、TGF- $\beta$  シグナルが中心的な役割を果たすことが知られているため、以上の結果と併せて、CD109 による肺腺癌の間質浸潤制御の機序として LTBP1 を介する TGF- $\beta$  活性化機構が関わっていることが示唆されます(図 3)。

本研究で明らかにされた癌細胞・癌間質の相互作用による TGF- $\beta$  シグナル制御機構が、肺腺癌の間質浸潤のメカニズムの解明に寄与するものと期待されます。

図1 ヒト肺腺癌組織: CD109は浸潤性病変に強く発現する

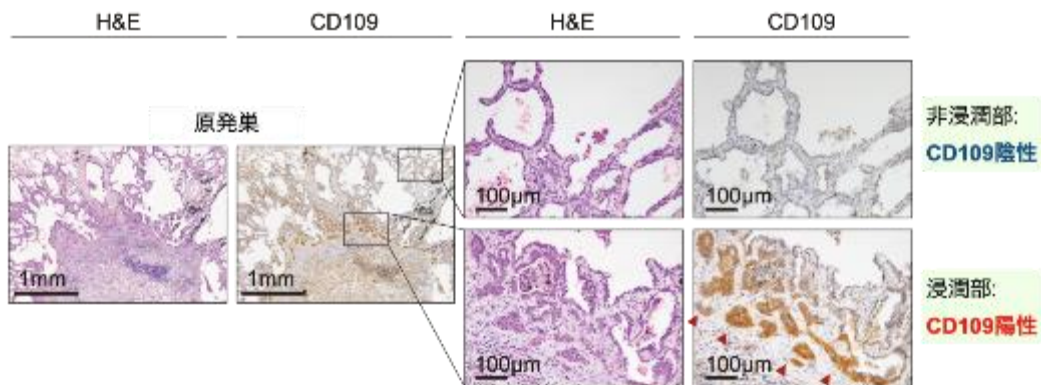


図2 肺腺癌モデルマウス: CD109は肺腺癌の浸潤を促進する

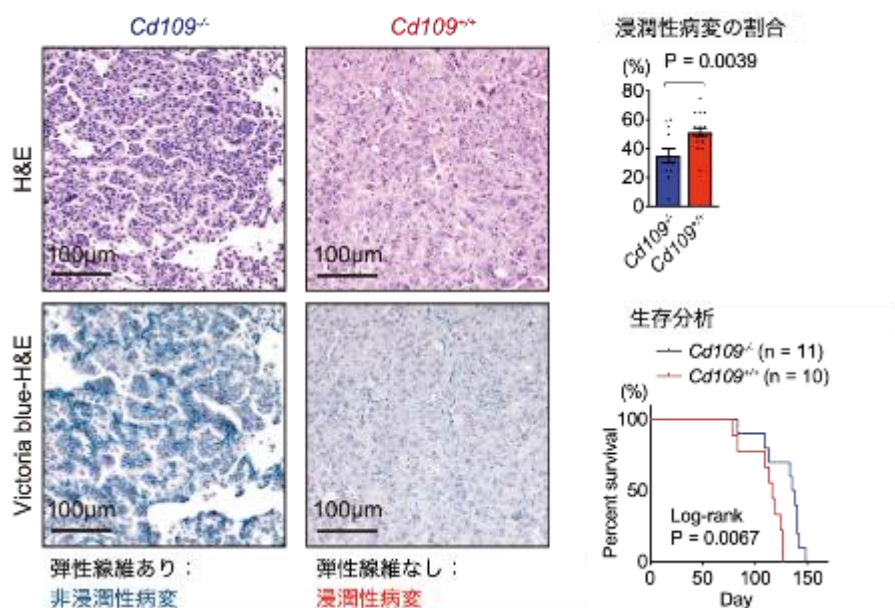
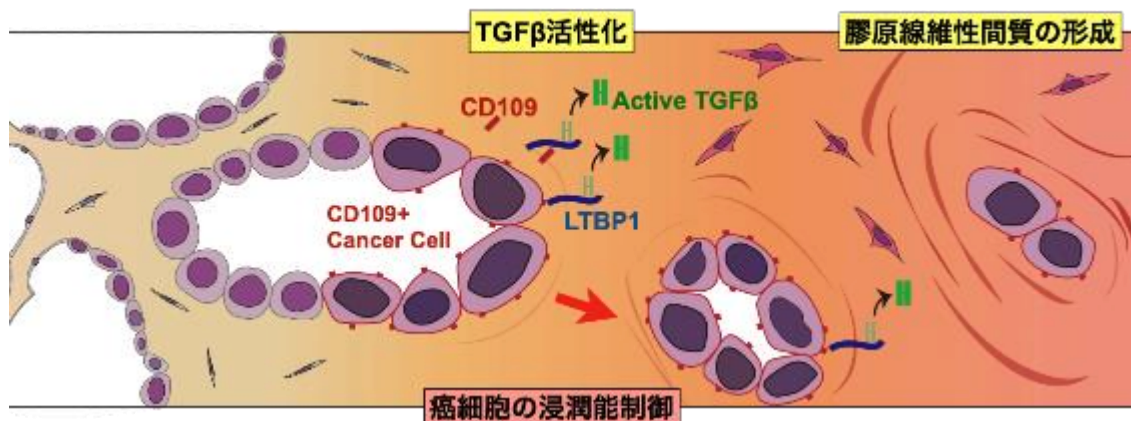


図3 CD109による肺腺癌の間質浸潤制御機構



### 3. 今後の展開

肺腺癌は同一腫瘍内でも特に多彩な形態像を示し、非浸潤性病変のような悪性度の低い領域と悪性度の高い浸潤性病変が混在して成り立っています。近年、肺腺癌の予後が腫瘍径よりも浸潤径(浸潤性病変の大きさ)によって規定されることがわかり、病理診断では浸潤性病変と非浸潤性病変を見分けることと、それに基づき浸潤径を報告することが求められています。しかしながら、それらの鑑別はしばしば難しく、診断者間で不一致があります。CD109 は非浸潤性病変に発現が認められない一方で、浸潤性病変に強く発現しているため、肺腺癌の間質浸潤マーカーとして病理診断に応用できる可能性があります。また、予後に関わる浸潤性病変を標的とすることができるので、CD109 を標的とした治療を開発すれば予後の悪い浸潤性肺腺癌に対する治療の新たな選択肢となる可能性があります。

### 4. 用語説明

#### \*1 GPI アンカー型膜タンパク質：

GPI アンカーという構造で、細胞膜につなぎ止められているタンパク質。

#### \*2 肺腺癌：

肺にできる癌(肺癌)のうち最も多いもので、肺腺癌は肺癌の約半数を占めます。

#### \*3 間質：

癌は癌細胞だけでなく、腫瘍血管、線維芽細胞、免疫細胞、細胞外基質などといった癌細胞以外の構成成分からなります。この癌細胞以外の構成成分を間質(かんじつ)と呼びます。癌の間質は癌細胞の増殖・浸潤や転移を助ける、自己の免疫から癌細胞を守るなど、癌の振る舞いに大きな影響を与えます。

#### \*4 浸潤：

癌が周囲の組織を破壊して増殖していくこと。

#### \*5 TGF- $\beta$ シグナル：

多くの悪性腫瘍において、血管新生、細胞外基質の産生(線維化)、免疫の抑制などを引き起こし、病態を進行させることが知られています。

#### \*6 免疫組織化学染色：

抗原抗体反応を用いて、組織標本中のタンパク質(抗原)を検出する手法。

### 5. 発表雑誌

雑誌名：Cancer Science (2020年10月25日オンライン版で公開)

論文タイトル：CD109 regulates *in vivo* tumor invasion in lung adenocarcinoma through TGF- $\beta$  signaling

著者：Tetsuro Taki,<sup>1</sup> Yukihiro Shiraki,<sup>1,2</sup> Atsushi Enomoto,<sup>1</sup> Liang Weng,<sup>1</sup> Chen Chen,<sup>1</sup> Naoya Asai,<sup>3</sup> Yoshiki Murakumo,<sup>4</sup> Kohei Yokoi,<sup>5</sup> Masahide Takahashi,<sup>1,2,\*</sup> and Shinji Mii<sup>1,2,\*</sup>

所属：

<sup>1</sup>Department of Pathology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

<sup>2</sup>Division of Molecular Pathology, Center for Neurological Disease and Cancer, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

<sup>3</sup>Department of Molecular Pathology, Graduate School of Medicine, Fujita Health University, Toyoake, Japan.

<sup>4</sup>Department of Pathology, Kitasato University School of Medicine, Sagamihara, Japan.

<sup>5</sup>Department of Thoracic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

DOI : [10.1111/cas.14673](https://doi.org/10.1111/cas.14673)

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Ca\\_Sci\\_201025en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Ca_Sci_201025en.pdf)