

大腸がんのがん細胞周囲の線維芽細胞の起源を解明 ～大腸がんのがん細胞を取り囲む細胞を標的とした 新規治療法の開発に期待～

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 分子病理学の榎本篤教授、高橋雅英名誉教授、小林大貴研究員（元：名古屋大学・アデレード大学国際連携総合医学専攻/ジョイントディグリープログラム大学院生、現：コロンビア大学博士研究員）らの研究グループは、アデレード大学の Susan Woods 博士、南オーストラリア健康医学研究所の Daniel Worthley 博士、藤田医科大学の浅井直也教授らとの共同研究で、大腸がんのがん細胞の周りに増殖する正常細胞（線維芽細胞）が由来する起源細胞を明らかにしました。正常の大腸上皮細胞の周囲にみられる特定の細胞（レプチン受容体と呼ばれるタンパク質を発現する細胞）が増殖し、大腸がんが発生する過程で増殖し、がん細胞の周りの線維芽細胞の大半を形成することを見出しました。また、これらの細胞がエムカム（MCAM）と呼ばれるタンパク質を発現して、免疫細胞をがん呼び込むことにより、大腸がんの進行を促進することを見出しました。

この研究成果は、2021年12月6日付けの米国消化器病学会誌「*Gastroenterology*」のオンライン版で掲載されました。

なお、この研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）次世代がん医療創生研究事業における研究開発課題「国産既存薬による腫瘍微小環境の初期化および腫瘍免疫誘導法の開発」（研究開発代表者:榎本篤）の支援のもと行われたものです。

ポイント

○がん細胞の周囲には、線維芽細胞（せんいがさいぼう）と呼ばれるがん細胞とは異なる正常細胞が存在し、一般的にがんを促進することが知られています。

○大腸がんの線維芽細胞の大半は発がんの過程で細胞増殖することにより生じることを明らかにしました。

○大腸がんの周りの「増える線維芽細胞」の大半は、大腸に存在する特定の線維芽細胞（レプチン受容体陽性）が活性化することで生み出されることを発見しました。

○これらの線維芽細胞は、エムカムと呼ばれるタンパク質を発現し、大腸がんの進行を促進することを見出しました。

○今回発見した新種の線維芽細胞を標的とすることが、大腸がんにおける新たな治療戦略となる可能性が示唆されました。

1. 背景

がんは、がん細胞だけから成り立っているのではなく、その周囲にはがん細胞以外の多くの細胞（間質細胞）が存在します。大腸がんにおいては、これらの間質細胞のうち「線維芽細胞」と呼ばれる細長いかたちをした細胞が多数見られ、がんの進展に大きな影響を与えることが、今までの研究から示されています。がん組織の中に存在する線維芽細胞は、がん関連線維芽細胞（Cancer-associated fibroblasts、以下 CAF）^{*1}と呼ばれ、機能的に様々な種類の CAF が存在することが近年の研究から明らかになってきました。しかしながら、これらの CAF の起源細胞については諸説があり、詳細は明らかではありませんでした。このため CAF の多様性に対する本質的な理解も不十分でした。

2. 研究成果

本研究チームは、正常の大腸組織中に存在する レプチン受容体と呼ばれる分子を発現する間質細胞が、大腸がんの発生過程で増殖することで、大部分の CAF へと進化することを明らかにしました。また、これらの CAF はエムカム（MCAM）と呼ばれる分子を発現して、大腸がんを促進することを見出しました。（**図 1**）。

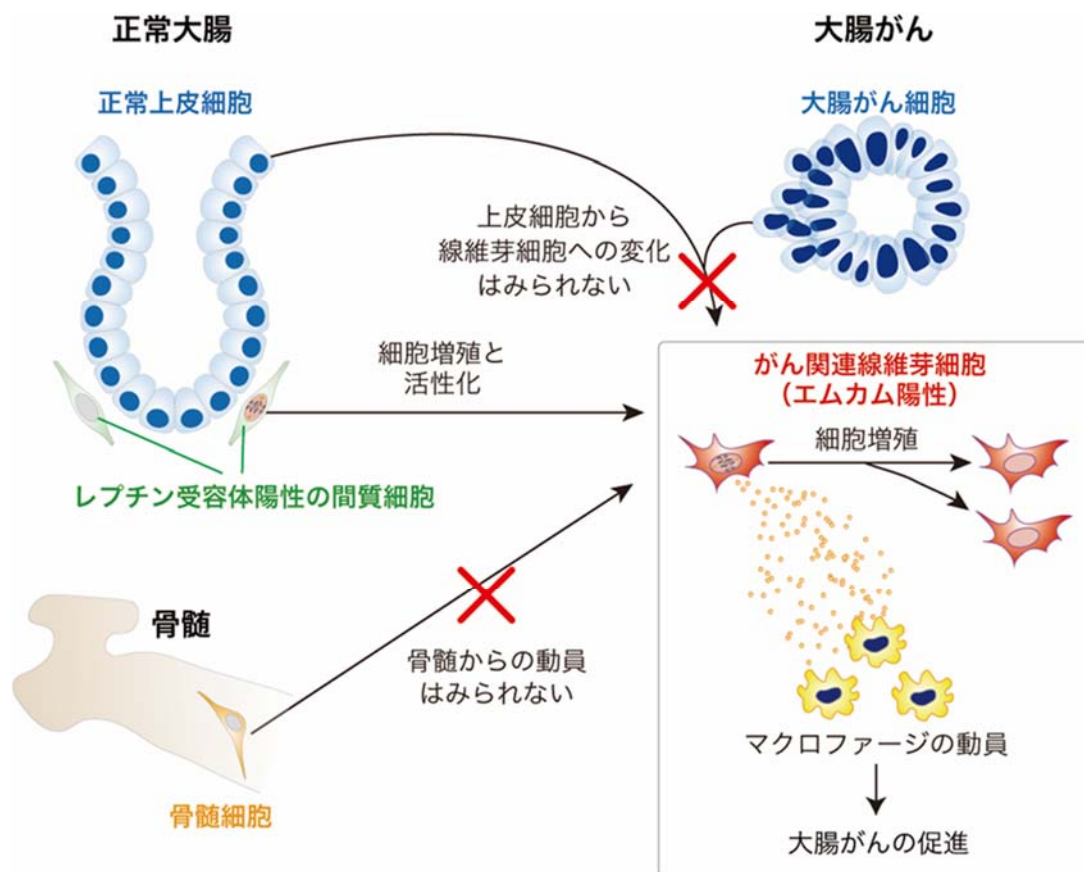


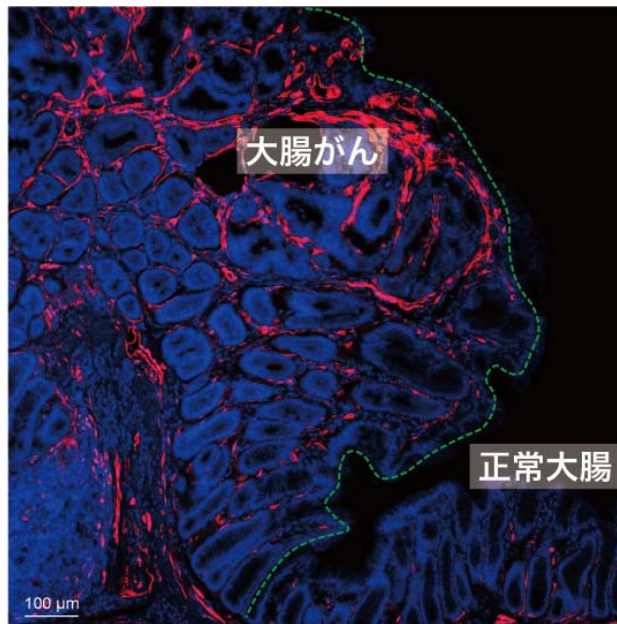
図1：大腸のがん関連線維芽細胞の起源

正常大腸の上皮細胞の周りに存在するレプチン受容体陽性細胞（緑色）が増殖および活性化することにより、がん関連線維芽細胞（赤色）が形成される。これらの細胞はマクロファージと呼ばれる免疫細胞をがん組織中に動員することにより、大腸がんを促進する。本研究では、上皮細胞（青色）や骨髄由来細胞（オレンジ色）ががん関連線維芽細胞へ変化する現象は認めなかった。

まず、研究チームは、ヒトやマウスの大腸がん検体を用いて、発がんの過程で線維芽細胞の数が増加していることを見出しました。CAFのマーカーである平滑筋アクチン²の発現を調べたところ、正常の大腸に比べ、大腸がんでは大幅に増加がみられることがわかりました。

次に、発がんの過程でこれらのCAFが形成される過程の検証を行いました。マウスの大腸がんモデルを用いて、CAFが活発に増えている可能性を調べたところ、発がん過程で約75%のCAFが細胞増殖をしていることがわかりました。これらの「増えるCAF」の起源を探るべく、本研究では遺伝子を改変したマウスを用いて、特定の細胞の運命を追跡する実験（細胞系譜解析）を行いました。この実験により、「増えるCAF」の約4分の3は、正常大腸上皮の周りにみられるレプチン受容体陽性の間質細胞に由来していることが明らかになりました（**図2**）。これらの細胞は、正常の大腸組織内ではほと

んど増えることはありませんが、発がん過程で活性化して増殖し、CAFに変化することを見いだしました。



スケールバー：100 μm

図2：大腸のがん関連線維芽細胞の大部分は、レプチン受容体を発現する細胞に由来する

レプチン受容体を発現したことがある細胞が赤色に光る遺伝子改変マウスに大腸がんを発生させたところ、大腸がんの間質では赤く光るがん関連線維芽細胞の著明な増生を認めた。

過去の研究では、①がん細胞を含む上皮細胞がCAFに変化する、あるいは②骨髄由来の細胞ががん組織に呼び込まれてCAFに変化する可能性が提唱されてきました（図1）。しかしながら、本研究において、少なくともマウスの大腸がんにおいては、がん細胞や骨髄由来のCAFは認められないことがわかりました。これらの結果から、正常の大腸にもともと存在するレプチン受容体陽性の間質細胞からCAFが形成されることが示唆されました。

研究チームは、大腸がんのCAFの網羅的な遺伝子発現解析を行うことで、大腸がんの間質にのみ発現がみられる因子として、エムカム（MCAM、melanoma cell adhesion molecule、接着分子の一つ）を同定しました。興味深いことに、エムカムを発現するCAFは、レプチン受容体を発現する細胞に由来した「増えるCAF」であることが、マウスを用いた実験から明らかになりました。

大腸がん患者さんの検体でエムカムの発現を調べたところ、大腸がん間質におけるエムカムの高い発現は患者さんの悪い予後と関連していることがわかりました。そこで、研究チームは、エムカム陽性のCAFが大腸がんの進行を促進するのではないかと仮説を立てました。これを検証するために、エムカムの遺伝子を取り除いたマウスを作成し、大腸がんの進行に与える影響を調べました。その結果、エムカム遺伝子がないマウスでは、大腸がんの進行が抑えられて、マウスの生存が改善することがわかりました。エムカムが大腸がんを促進する仕組みを調べたところ、エムカム遺伝子がないマウスでは、マクロファージ^{*3}と呼ばれる免疫細胞の数が少ないことが明らかになりました。機能的な解析を行ったところ、エムカム陽性のCAFはマクロファージを大腸がん組織に動員することで、大腸がんを促進していることを発見しました。

3. 今後の展開

がんの周りにいる正常細胞ががんの促進に重要であることはよく知られていましたが、これらの細胞の起源については諸説があり、詳細は明らかではありませんでした。本研究は、大腸がんのCAFの大部分は、正常大腸に存在するレプチン受容体陽性の細胞が増えることで形成されることを明らかにしました。また、これらのCAFはエムカムを発現して、大腸がんを進行させることがわかりました。

本研究は、大腸がんのCAFの成り立ちを包括的に調べた最初の論文であり、CAFの成因と多様性の理解に大きく貢献するものと推察されます。また、本研究で同定された新種のがん促進性のCAFやその起源細胞の働きを抑えることが、がん治療における今後の重要な治療標的となると考えられます。

4. 用語説明

* 1 がん関連線維芽細胞 (CAF) : がん組織は、がん細胞 (上皮細胞) とそれ以外の間質からなります。間質は、さらに細胞成分 (線維芽細胞、免疫細胞、血管細胞など) と非細胞成分 (細胞外基質) に分類されます。がん組織中にみられる線維芽細胞には多様な細胞が存在しますが、これらの線維芽細胞をすべてまとめて「がん関連線維芽細胞」と呼びます。

* 2 平滑筋アクチン (α -SMA) : がん関連線維芽細胞のマーカーとして一般に用いられています。一般に活性化した線維芽細胞に強く発現が見られる分子です。

* 3 マクロファージ : 白血球の一種で、異物や老廃物を食べる働きを有します。がんの進行に関わることが知られています。

5. 発表雑誌

掲載紙 : *Gastroenterology*

論文名 : The origin and contribution of cancer-associated fibroblasts in colorectal carcinogenesis

著者 : Hiroki Kobayashi^{1,2,3,4*}, Krystyna A. Gieniec^{1,2*}, Tamsin RM. Lannagan^{1,2*}, Tongtong Wang^{1,2}, Naoya Asai⁵, Yasuyuki Mizutani^{3,6}, Tadashi Iida^{3,6}, Ryota Ando³, Elaine M. Thomas^{1,2}, Akihiro Sakai³, Nobumi Suzuki^{1,2,7}, Mari Ichinose^{1,2}, Josephine A Wright², Laura Vrbancac^{1,2}, Jia Q Ng^{1,2}, Jarrad Goyne^{1,2}, Georgette Radford^{1,2}, Matthew J. Lawrence⁸, Tarik Sammour^{1,2,8}, Yoku Hayakawa⁷, Sonja Klebe⁹, Alice E. Shin¹⁰, Samuel Asfaha¹¹, Mark L. Bettington^{12,13,14}, Florian Rieder^{15,16}, Nicholas Arpaia^{17,18}, Tal Danino^{18,19}, Lisa M. Butler^{1,2}, Alastair D. Burt^{1,20}, Simon J. Leedham²¹, Anil K. Rustgi¹⁸, Siddhartha Mukherjee²², Masahide Takahashi^{3,4,23}, Timothy C. Wang²², Atsushi Enomoto^{3,25}, Susan L. Woods^{1,2,25,26}, and Daniel L. Worthley^{2,24,25}

所属：

¹Adelaide Medical School, University of Adelaide, Adelaide, SA, 5000, Australia

²South Australian Health and Medical Research Institute (SAHMRI), Adelaide, SA, 5000, Australia

³Department of Pathology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, 466-8550, Japan

⁴Division of Molecular Pathology, Center for Neurological Disease and Cancer, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, 466-8550, Japan

⁵Department of Molecular Pathology, Graduate School of Medicine, Fujita Health University, Toyoake, Aichi, 470-1192, Japan

⁶Department of Gastroenterology and Hepatology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, 466-8550, Japan

⁷Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, 113-0033, Japan

⁸Colorectal Unit, Department of Surgery, Royal Adelaide Hospital, Adelaide, SA, 5000, Australia.

⁹Department of Anatomical Pathology, Flinders Medical Centre, Bedford Park, Adelaide, SA, 5001, Australia

¹⁰Pathology and Laboratory Medicine, Schulich School of Medicine & Dentistry, University of Western Ontario, London, ON, Canada

¹¹Department of Medicine, University of Western Ontario, London, ON, Canada

¹²Envoi Specialist Pathologists, Kelvin Grove 4059, Queensland, Australia

¹³Faculty of Medicine, University of Queensland, Herston 4006, Queensland, Australia

¹⁴QIMR Berghofer Medical Research Institute, Herston 4006, Queensland, Australia

¹⁵Department of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Digestive Diseases and Surgery Institute, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, USA

¹⁶Department of Inflammation and Immunity, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, USA

¹⁷Department of Microbiology and Immunology, Vagelos College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY, USA.

¹⁸Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, Columbia University, New York, NY, USA.

¹⁹Department of Biomedical Engineering, Columbia University, New York, NY, USA

²⁰Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, Newcastle upon Tyne NE2 4HH, UK

²¹Intestinal Stem Cell Biology Lab, Wellcome Trust Centre Human Genetics, University of Oxford, Oxford, UK

²²Department of Medicine and Irving Cancer Research Center, Columbia University, New York, NY, USA

²³International Center for Cell and Gene Therapy, Fujita Health University, Toyoake, Aichi, 470-1192, Japan

²⁴GastroIntestinal Endoscopy, Lutwyche 4030, Queensland, Australia

²⁵Co-corresponding authors

²⁶Lead contact

*These authors contributed equally.

DOI : <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.11.037>

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Gastro_20211206en.pdf