

がんの浸潤と転移のシグナルネットワークを探る



東京大学大学院 医学系研究科 分子病理学分野
宮園 浩平

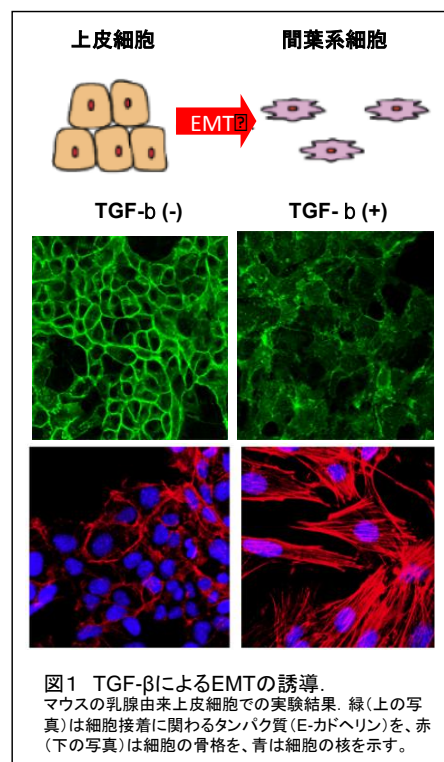
私たちは、 β 型トランスフォーミング増殖因子 (TGF- β) というタンパク質の働きを通じてがんの浸潤や転移の分子機構を明らかにしてきました。多くのがんは上皮細胞という細胞からできていますが、TGF- β は上皮細胞ががん化していく上皮-間葉分化転換 (EMT : Epithelial-Mesenchymal Transition) という現象を促進します。一方で、TGF- β はがんに侵入してくる血管の新生やがんの元となるがん幹細胞にも作用することが明らかとなっています。TGF- β は、がんの種類やそれぞれのがんの特質によってがんの進行を促進したり抑制したりすることが特徴ですが、私たちは TGF- β の働きを理解することでがんの浸潤と転移という複雑なプロセスの理解を深めることができると考え、研究を行っています。

● はじめに

がんの大きな特徴は、がん細胞が周囲の組織に浸潤し、リンパ節や遠隔の臓器に転移することではないでしょうか。手術で完全に切りきれなかったがんがやがて生命を脅かすようになるのは、がんが浸潤や転移することにあると言っても過言ではありません。がんの浸潤や転移は多くの過程からなっており、これを制御するメカニズムもきわめて多岐にわたります。がんの浸潤や転移に関する研究は長い間飛躍的な進歩が見られませんでした。最近では多くの実験モデルが作られ、今ではがん研究の大きなトピックとなっています。私たちはこれまで TGF- β というタンパク質の作用の研究を通じて、様々な角度からがんの浸潤・転移について研究を行って来ました。

● 上皮-間葉分化転換と TGF- β

消化管や肺の気道などの管腔は1層の上皮細胞という細胞によって覆われています。80%以上のがんはこの上皮細胞から起こると言われています。上皮細胞はさまざまな刺激で間葉系細胞と呼ばれる細胞に分化し、これを上皮-間葉分化転換 (EMT) と呼びます。上皮細胞は丸い形をして細胞同士が固く接着し合っていますが、間葉系細胞は紡錘形の形をしており、細胞同士の接着が弱くなります (図1)。間葉系細胞は上皮細胞に比べて運動する能力が活発であるのが特徴です。EMT は私たちの身体ができる発生の過程で見られますが、上皮細胞ががん細胞に移行していく際に見られる重要な現象でもあります。EMT はさまざまな刺激で起こると考えられていますが、なかでも TGF- β が上皮細胞に作用すると EMT が起こりやすくなります。しかしすべての上皮細胞に TGF- β を加えても一様に EMT が起こる訳ではありません。私たちは膵臓がんの細胞を用いた実験で、膵臓がん細胞に Ras というがん遺伝子に異常が起こっていると、TGF- β を加えた場合に EMT が強く見られることを発見しました。また、EMT の



過程は TGF- β の働きを抑えるようなタンパク質や薬剤を投与することで抑制でき、マウスを使った実験モデルでは EMT を抑えることで乳がんの肝臓への転移を抑制できることを発見しました。

● 血管新生と TGF- β

がんの組織はがん細胞とこれを取り巻く様々な細胞から成り立っています。なかでも血管の働きは重要で、血管ががんの組織に侵入してくるとがん細胞に酸素や栄養分が送られるだけでなく、入ってきた血管にがん細胞が入り込んで遠くの臓器に転移して行くためのルートともなることから、がん組織における血管新生を抑えることでがんの進展を抑制することができると考えられ、多くの薬剤が開発されています。

私たちは、スキルス胃がんという胃がんの中でもとくに悪性度の高いがんについて研究を行ってきました。スキルス胃がんではがんの組織に線維組織が多く見られて硬い組織像を呈し、血管の侵入はそれほど多くないのが特徴です。スキルス胃がんのモデルでは TGF- β の作用を遮断するとトロンボスポンジンという血管新生を抑えるタンパク質が作られなくなり、その結果血管新生が強く見られ、がんの増殖が促進されることを私たちは発見しました。このことからスキルス胃がんでは TGF- β はむしろ善玉タンパク質として働いており、TGF- β の作用を増強させたり、血管新生を抑えたりすることでスキルス胃がんの進展を抑えることができる可能性が示されました。

● がん幹細胞と TGF- β

がんの組織ではがん細胞はどれも同じように見えます。しかしこの中の数%の細胞はがん幹細胞と呼ばれるがんの元となる細胞です。がん幹細胞からできた娘細胞は免疫能の欠損したマウスに移植したさいに腫瘍を作る能力が乏しいのに対し、がん幹細胞は腫瘍を作る能力が高いのが特徴です。がん幹細胞は抗がん剤や放射線治療に抵抗性を示します。抗がん剤で治療して、一旦がんが小さくなったように見えてもやがて再発してくるのは、がん幹細胞が抗がん剤の作用を免れて生き続け、やがて増殖を開始するためだと考えられています。

私たちは脳腫瘍やスキルス胃がんのがん幹細胞の研究を行ってきました。脳腫瘍幹細胞では TGF- β はがん幹細胞としての性質を維持する上で重要で、TGF- β の作用を遮断するとがん幹細胞が分化した細胞となることを明らかにしました。TGF- β はここでは悪玉タンパク質として働いていることとなります。一方で私たちはスキルス胃がん細胞からもがん幹細胞様細胞を取ってくることに成功しました。ところが脳腫瘍幹細胞とは逆に、スキルス胃がん幹細胞は TGF- β を加えるとその数が減少することが分かりました。このことは、がんの種類によって TGF- β のがん幹細胞に対する作用が大きく異なることを示しています。

● 終わりに

私たちは TGF- β の働きを研究することによって、がんの浸潤や転移、あるいは最近注目されているがん幹細胞の特徴を明らかにすることができました。TGF- β の作用は複雑でがんの進行にとっては時には悪玉タンパク質となり、時には善玉タンパク質となります。「がんには個性がある」とは古くから言われていますが、TGF- β はがんの個性によって善玉になったり悪玉になったりするのです。私たちは TGF- β の研究を通してがんの持つ様々な特徴をある程度明らかにすることができたと考えています。がんの根治は決して容易ではありませんが、こうしたがんの特徴を理解することによって新たな診断・治療法が開発できると考え、今後も研究を続けて行きたいと考えています。

第100回日本病理学会 宿題報告（平成23年度日本病理学会賞）

「がんの浸潤・転移のシグナルネットワーク」