The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	悪性脳腫瘍細胞の遊走と脳内微小環境
Author(s)	中田, 光俊
Citation	癌と人. 2012, 39, p. 49-50
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15020
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

悪性脳腫瘍細胞の遊走と脳内微小環境

中　田　光　俊*

がんの微小環境とは，細胞外の基質や血管，正常細胞を含めた生体内でがん細胞を取り巻く環境全体を指します。以前のがん研究はがん細胞自身を中心に研究が進められてきましたが，近年はがんの性質にその微小環境が大きく関わっていることが明らかとなり研究が広く行われています。

脳神経外科では様々な脳腫瘍を扱いますが，そのうち現在の医療技術を駆使しても治せない悪性腫瘍があります。脳内の細胞から発生する悪性グリオーマがそれにあたります。多くは診断確定後2年以内に死亡し，治療成績は30年以上前からほとんど改善されていません。脳は人間としての知的，精神的高次機能を担う極めて重要な臓器ですので，手術で摘出できる範囲は限られています。それに加えて悪性グリオーマは脳内にびまん性に広がる傾向があることから手術で完全に摘出することができません。この点ではがん組織を含めて臓器ごと摘出する根治手術が可能な他臓器のがんと比較すると，圧倒的に不利な状況に立たされています。

もし悪性グリオーマを脳内にびまん性に広がる前に治療できれば治療成績は随分良くなると考えられます。実際に早期発見できた場合や，重要な機能を持たない脳部位に腫瘍が発生した場合に大きく病変を摘出できた時は生存期間が延長します。このことから悪性グリオーマ細胞が脳内に拡散する分子メカニズムを解明する研究が世界中で盛んに行われています。

びまん性に広がる原因として，悪性グリオーマ細胞が脳内を自由に動き回る性質を持っていることが挙げられます。これまでの研究から悪性グリオーマ細胞が産生する複数の分子が悪性グリオーマの動きを亢進させることが分かっていて，いずれの分子を単独で阻害しても高率にその動きが抑えられることが分かっています。これは腫瘍細胞を遊走させる機能を持つ複数の分子がネットワークとして働いていることを示しています。

腫瘍組織内では腫瘍細胞が密に存在し細胞外

の微小環境はわずかですので環境が腫瘍細胞の動きに与える影響は少ないと考えられますが，腫瘍組織から離れて単独で動き回る悪性グリオーマ細胞はその周囲の脳微小環境に強く影響を受けていることが想定されます。周囲の環境が悪性グリオーマ細胞の動きを止める方向に働いてくれると良いのですが，腫瘍細胞は周囲の微小環境を逆に利用して動きを増すことと，巧妙に自身が動きやすい環境に作り変えているらしいことが分かってきています。

今回の研究では，悪性グリオーマ細胞周囲の正常細胞がどのように腫瘍細胞の動きに関わっているかを調べました。我々が注目している分子はEph受容体/ephrinリガンドという膜型の分子群です。この分子群はEph受容体もephrinリガンドも膜に結合したタンパクで，胎児期の脳形成の際に認められる神経細胞の活発な動きを担っています。Eph/ephrinは成人脳ではほとんど機能していないとされていますが，悪性グリオーマの細胞は胎児脳内の神経細胞のようにEph/ephrinを高く発現していて細胞遊走の機能を果たしていると考えられます。Eph/ephrin分子群が細胞の動きを促進するメカニズムについては，2つの細胞同士が接した時に互いの細胞膜上のEph/ephrin分子が結合して細胞と細胞の反発作用が生じることで細胞運動を促すことがこれまでの研究から分かっています。しかしこの理屈はEph/ephrin分子を発現している腫瘍細胞が密集している腫瘍組織内での細胞の動きを説明できますが，腫瘍細胞同士が接する機会の少ない腫瘍組織遠隔部において悪性グリオーマ細胞が単独で正常脳内を自由に動き回る原因にはなりません。そこで微小環境内の正常細胞に発現するEph/ephrinが腫瘍細胞のEph/ephrinと作用するだろうと考えました。研究結果からは正常細胞にも複数のEph/ephrinが発現しており正常脳内におけるグリオーマ細胞の動きを助長させている可能性が示されています。

最近になってがん研究領域においてEph/ephrinは様々ながんの悪性化に関係していることが分かってきて，これを阻害する薬剤が盛んに作られています。こういった悪性腫瘍の形質を担う分子を特異的に阻害する分子標的薬が今後の悪性グリオーマの治療に効果を示す日が来ることを信じています。これまで悪性グリオーマの治療は腫瘍細胞の増殖を抑制するという観点から進められてきました。現時点では悪性グリオーマの特徴である“腫瘍細胞の活発な動き”を止めるという観点からの治療法はありません。動く分子メカニズムを解明して悪性グリオーマ細胞の動きを止める新たな治療法に思いを馳せながら研究を継続したいと考えています。

本研究の遂行にあたり，貴重な研究助成を賜りました財団法人大阪癌研究会に深謝いたします。

＊金沢大学医薬保健研究域医学系脳・脊髄機能制御学
平成22年度一般学術研究助成金交付者