



Title	乳癌のEMT を介した浸潤形質獲得と転移部位における 休止と再発の分子機序の解明
Author(s)	橋本, 茂
Citation	癌と人. 2012, 39, p. 53-54
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20010
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

乳癌の EMT を介した浸潤形質獲得と 転移部位における休止と再発の分子機序の解明

橋本 茂*

癌の最大の脅威はその転移性であります。これまでの癌の浸潤・転移形質獲得に関する概念として、単一の起源細胞に各々の腫瘍に特異的な genetic/epigenetic な変異が蓄積され、その結果、拘束を受けない細胞増殖性および、生存性を誘導された一部の細胞集団が選択的に増殖し、最終的に、浸潤・転移性を獲得するというクローン選択仮説が広く受け入れられていました。しかしながら、例えば、ヒト乳癌を用いた個々の患者の経時的な遺伝子変異や発現の変化に関する網羅的解析から、浸潤性乳癌において認められる殆どの異常が、既にその非浸潤性乳癌の段階において認められ、両者に統計的に顕著な差異がないことが明らかとなり、従来のクローン選択仮説では、癌の悪性度進展を理論的に解釈することは困難となりました。最近、クローン選択仮説を補う概念として、癌幹細胞仮説に注目が集まっています。これによれば、自己複製能と、腫瘍を構成する多様な分化系統の癌細胞を生み出す幹細胞様の形質を持った少数の癌化の起源となる細胞（癌幹細胞）が、浸潤・転移能を有し、治療後の再発や転移巣を形成するのではないかと考えられています。癌幹細胞の由来について、各組織に存在する正常組織幹細胞や前駆細胞の可能性、iPS 細胞樹立の際に見られるようなプログラムが誘導され癌幹細胞が生じる可能性などが考えられています。

さらに、これまで浸潤・転移形質を示す癌細胞は、癌の進行の最終段階と考えられていたが、最近、乳癌を例として、モデルマウスや病理学的解析などから癌発症の初期段階から、既に、浸潤・転移形質が獲得され、骨髄などへの転移が起こっていることが明らかとなりました。従

いまして、浸潤・転移形質と幹細胞様形質を同時に獲得する分子機序に関して、癌幹細胞で起こる genetic/epigenetic な変異の蓄積だけでは短期間で起こる浸潤・転移形質獲得を体系的に説明することは困難と考えられます。

上皮-間充織形質転換 (epithelial-mesenchymal transition : EMT) は、上皮細胞が一過的に間充織細胞様になり運動性や浸潤性を獲得する現象であり、個体発生や創傷治癒等に必須の過程であります。癌における EMT に関して、病理学的解析から乳癌をはじめいくつかの癌種における浸潤先端部位の細胞群に EMT の特徴である上皮マーカーの減少と間充織マーカーの上昇が観察されることから癌細胞の浸潤形質獲得過程と EMT との関連性が推測されています。さらに、最近、癌細胞における EMT によって浸潤形質と共に幹細胞様形質や抗がん剤に対する薬剤耐性が誘導されることなどが報告されています。これらの実験事実は、EMT を誘導された癌細胞が癌幹細胞としての形質を獲得することを示唆します。

EMT に関与する液性因子は幾つか知られていますが、乳癌の場合、特に TGF β (transforming growth factor β) の重要性が報告されています。一方、転移部位で増殖を再開する癌細胞は、E-カドヘリンなどを発現し上皮細胞様形質を示すことが知られています。従いまして、転移部位における休止と再発の過程の中で、EMT の逆過程である MET (mesenchymal-epithelial transition) が誘導される可能性が想定されますが、この MET 誘導の分子機序はほとんど明らかになっていません。

私共は、これまでに、乳癌を例とした解析の

中で、低分子量G蛋白質 Arf6 が乳癌細胞の浸潤活性に根幹的役割を果たしていること、癌浸潤における Arf6 のエフェクターが AMAP1 であることを見出しました。引き続いて、EGF 受容体経路の活性化に伴う乳癌細胞の浸潤形質獲得において Arf6 を活性化する因子として、GEP100 を同定しました。また、病理学的解析から、GEP100 の発現がヒト浸潤性乳管癌の約 80% に観察されることを見出しました。さらに、GEP100 が PH (Pleckstrin-homology) ドメインを介して、活性化 EGF 受容体のリン酸化チロシン部位に直接結合することで Arf6 を活性化し、乳癌細胞の浸潤形質を誘導する作用機序を明らかにしました。GEP100 の PH ドメインが結合するリン酸化チロシン部位のモチーフが、他の受容体型チロシンキナーゼにも見られること、上述の病理学的解析において、EGF 受容体陽性群が約 40% と少ないことから、EGF 受容体以外のシグナル伝達経路を介して、多様な浸潤形質誘導に関与する可能性が示唆されました。

本研究において、乳腺上皮細胞や乳癌細胞において TGF β 刺激による EMT 誘導によって GEP100-Arf6-AMAP1 経路が受容体型チロシンキナーゼである c-Met の活性化を介して活性化されることを見出しました。c-Met は、肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor; HGF) の受容体として、様々な上皮細胞の増殖、生存、運動などのプロセスを制御することが知られています。また、癌の増殖や浸潤、転移に関与することも明らかとなっており、抗癌剤の分子標的としても注目されています。引き続いて、TGF β 刺激による EMT 誘導によって c-Met が活性化されるメカニズムを検討いたしました

が、リガンドである HGF の産生亢進に依存していないことが判明しました。現在、c-Met が存在している細胞表面領域でのその他のレセプター型チロシンキナーゼとの相互作用による活性化の可能性や、c-Met の細胞質内領域に集積するチロシンキナーゼによる活性化の可能性を検討しています。また、c-Met が如何にして GEP100-Arf6-AMAP1 経路を活性化されるかについては、GEP100 の PH ドメインが、ある種のアダプター分子を介して間接的に c-Met と結合することによって GEP100-Arf6-AMAP1 経路が活性化される新たな作用機序を見出しました。このアダプター分子が関わるシグナル伝達経路が乳癌幹細胞の幹細胞性の維持に必須であることが報告されていることなどから、EMT によって癌細胞が浸潤形質や幹細胞様形質を獲得・維持するための多様なシグナル伝達に連動して GEP100-Arf6-AMAP1 経路が活性化されることが示唆されました。

今後、EMT における GEP100-Arf6-AMAP1 経路の活性化や不活性化のメカニズムを詳細に調べることによって、治療後の再発や転移巣の形成の要因となる癌幹細胞の浸潤・転移形質の不活性化を標的とした治療戦略に対して新規分子標的の提示に繋がり、新たな診断/治療薬の開発にも寄与することが期待されます。

最後になりましたが、本研究の遂行にあたり大阪癌研究会より研究助成を賜りましたことを深く感謝いたします。貴財団の益々のご発展を祈念申し上げます。

*北海道大学大学院医学研究科生化学講座
平成 22 年度一般学術研究助成金交付者