

Title	癌の浸潤、転移を制御するCXCR4シグナル経路の解析
Author(s)	八木, 裕史
Citation	癌と人. 40 P.41-P.42
Issue Date	2013-05
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/24888
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

癌の浸潤、転移を制御する CXCR4 シグナル経路の解析

八木 裕史*

本邦におけるがんの患者数、死亡数は年々増加傾向にあり、がんによる死亡の 90% 以上は

転移によるものということが知られています。がんの転移には様々な過程があり、それぞれの

過程には色々な細胞内シグナル伝達経路が関わっています。これらのがんの転移を制御する細胞内シグナル伝達経路を解析することは、新たながん分子標的治療の開発につながると考えられます。本研究では癌細胞の浸潤、転移における CXCR4 という細胞膜表面の受容体の役割について解析を行ってきました。

CXCR4 は細胞膜 7 回貫通型の G タンパク質共役型受容体 (GPCR) のひとつです。GPCR は細胞膜表面の受容体の中で最大のファミリーを形成しており、ヒトにおいては約 800 種類が同定されています。神経伝達、ホルモン分泌、免疫、炎症反応など GPCR の生理学的機能は多岐にわたり、その機能が破綻することで様々な病態が生じます。がん細胞は GPCR を過剰発現し、その機能を利用することで自身の増殖、進展を促進しています。シグナル分子 (リガンド) が結合すると GPCR に構造変化が起こり、細胞内の三量体 GTP 結合タンパク (G タンパク) が活性化し、シグナルを伝達します。

CXCR4 は乳癌の転移において重要な役割を果たしていることが知られています。乳癌細胞が CXCR4 を高発現している一方で、乳癌転移の好発部位である肺、骨、リンパ節には CXCR4 のリガンドである SDF-1 が高発現しています。乳癌細胞は CXCR4 を高発現することで、SDF-1 を分泌するリンパ節や遠隔臓器への転移を促進していると考えられます。我々は癌細胞の浸潤や転移が CXCR4 下流のどのようなシグナル伝達経路により制御されているのかについて詳細な検討を行ってきました。生物学的特性の異なる様々な乳癌細胞株を用いて、SDF-1 により誘導される浸潤細胞数を評価したところ、各細胞株間で CXCR4 の発現レベルには差がないにも関わらず、マウスを用いた動物実験で転移を起こす細胞株のみが著明な細胞浸

潤を起こすことが分かりました。これらの細胞浸潤を制御する細胞内シグナル伝達経路について解析を進めた結果、既知の CXCR4/G α i シグナル経路ではなく、CXCR4/G α 12/13 というシグナル経路の活性化が重要な役割を果たしていることが示されました。

CXCR4 は乳癌に限らず様々な癌の転移に関与していることが報告されています。しかし、CXCR4 に対する癌分子標的治療は確立していません。その理由として、G α i を介した CXCR4 の生理学的機能が阻害されることに伴う大きな副作用が挙げられます。我々は癌細胞において特異的に活性化している CXCR4/G α 12/13 シグナル経路に着目し、それを標的とすることで副作用のより少ない分子標的治療の開発が可能であると考え解析を行っています。

現在、我々は卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌を含む婦人科悪性腫瘍の浸潤、転移における CXCR4 の役割についても解析を進めています。癌の増殖、進展の様々な過程に GPCR が関与していることや、現在の市場における治療薬の 50% 以上が GPCR を標的としていることを考慮すると、あるひとつの GPCR により制御される複数のシグナルのうちの特定の経路のみを選択的に阻害するというコンセプトはシグナル選択的な GPCR 阻害剤や GPCR の構造変化を促すアロステリックタンパク質といった新たな治療薬の開発にもつながると期待されます。

最後になりましたが、本研究を進めるにあたり貴重な研究助成を賜りました大阪癌研究会にこの場を借りて深く御礼申し上げます。貴財団の益々のご発展を心から祈念致します。

*九州大学医学部周産期小児医療学講座
平成 23 年度一般学術研究助成金交付者