

Title	EMTによる新規がん：正常上皮細胞間コミュニケーションを介した、がん悪化促進作用に関する研究
Author(s)	齋藤, 正夫
Citation	癌と人. 40 P.27-P.28
Issue Date	2013-05
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/24905
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

EMTによる新規がんー正常上皮細胞間コミュニケーションを介した、がん悪化促進作用に関する研究

齋藤正夫*

がん微小環境とは、がん周囲の細胞外基質や血管、線維芽細胞や免疫細胞など正常細胞を含めた環境を指します。正常上皮細胞は、何らかの原因によって生じた遺伝子異常と、その蓄積によりがん細胞へ形質が変化し、その結果、正常機能から逸脱し、異常な細胞増殖を呈します。その際周囲の正常上皮細胞や微小環境内の細胞は、がん細胞を排除し恒常性を保とうとします。しかしながら、がん細胞から細胞外に分泌されたさまざまな因子（細胞外基質、サイトカイン、増殖因子）は微小環境内細胞に作用し、がん細胞が生育しやすい環境（反応性間質）に変化させ、がん細胞の増殖はさらに亢進します。そして、最終的に間質内に潜り込むようになります。

この間質内への移動を浸潤とよび、血管やリンパ管などを介して遠隔臓器に移動することを転移と呼びます。このような機能は、がん細胞固有なもので、低浸潤性や高浸潤性なものに分けられますが、浸潤を抑制できれば転移を防ぐことになり、浸潤機能獲得に関する多くの研究が、これまでもなされてきましたが、未だに解明されておられません。

最近、浸潤を起こす機構の一つとして、EMT (epithelial-mesenchymal transition: 上皮間葉転換) が注目されております。EMTは元来、生体の形態形成過程で観察された現象で、上皮細胞が間葉系細胞に変化することです。浸潤能が高いがん細胞が間葉系の性質を有していること

や、逆に浸潤能が低いがん細胞は上皮性の性質を保持していることは病理学的に古くより知られておりました。近年、このような高浸潤性がん細胞には、EMTを誘導する分子群が高発現し、がん細胞の形質変化にEMTが深く関わっていることが明らかとなりました。さらに、発生学での研究結果を下に、このようなEMT誘導分子群がTGF- β (transforming growth factor- β) などの液性因子によって誘導されることも明らかになりました。がん細胞では非常に多くのTGF- β を細胞外に分泌していることから、TGF- β 産生制御により浸潤が抑制されることが期待されますが、TGF- β が多様な作用を持つことから副作用が懸念され、もっと限局的にEMTを抑制する方法が必須と考えられています。我々は、このような限局的なEMT制御によるがんの治療やEMT発生の分子機構に基づく診断法を最終目的として研究をしており、その過程で発見した、がん細胞以外でのEMTに特に着目し、本研究助成で研究を遂行いたしました。

上述したようにがん細胞は、TGF- β を含めた多くの液性因子を細胞外に分泌します。このTGF- β が周囲近接した上皮細胞にも作用し、上皮細胞にEMTを誘導します。EMTによって間葉系様細胞に形質転換した細胞は運動性を獲得し、がん細胞の浸潤を手助けするような機能、「fibroblast-led collective cancer cell invasion」として知られる浸潤機構を獲得することを、ごく最近見出しました。この結果は、この新たな浸潤機構を司る線維芽細胞がEMT由来の間葉系様細胞であることを示唆するものであります。しかしながら、この特異な間葉系様細胞を

識別する分子マーカーが未解明なため、生体内での検出ができませんでした。そこで、本研究ではこれらの探索を試み、研究の結果、4つの遺伝子に着目いたしました。しかし、そのうち2つは、抗体などの問題のため、現在まで結論を得ることができませんでした。残り2つはEMT由来の間葉系様細胞に特異的に発現することを確認しました。さらに、このうちの1つは、悪性度の高い乳癌細胞にも高発現していることがわかりました。したがって、この遺伝子が悪性度の高い癌細胞やEMTによって変化し、「fibroblast-led collective cancer cell invasion」を担う間葉系様細胞に発現することを明らかにしました。現在も、この遺伝子産物の機能に関する研究を続けております。

このように、がん細胞は近接した上皮細胞とのコミュニケーションを介し浸潤を促進し、がんの悪性度を促進していると考えられておりますが、これらの結果は、基礎的な研究より得られたものであり、実際ヒト生体内では未だ証明されておりません。これを実証するためには、まだまだ時間がかかると思いますが、研究結果を一つ一つ積み重ねて、がんを克服できるような臨床研究に応用できるように発展させたいと思っております。

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します。貴財団のますますのご発展を祈念申し上げます。

* 山梨大学大学院医学工学総合研究部・医学領域
生化学第二講座
平成23年度一般学術研究助成金交付者