

Title	肺癌におけるテトラスパニンの機能解析と治療応用
Author(s)	武田, 吉人
Citation	癌と人. 40 P.29-P.30
Issue Date	2013-05
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/24909
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

肺癌におけるテトラスパニンの機能解析と治療応用

武田 吉人*

肺癌は我が国における癌の死亡原因の一位であり、新規抗がん剤や分子標的薬の開発はめざましいものがある。さらに最近血管新生阻害剤アバスチンは抗癌剤との併用により生存延長効果がみられ非小細胞肺癌の標準治療に組み込まれるに至った。それにも関わらず肺癌の予後は未だ不良であり、新規治療法の開発が切望される。

CD9、CD81 や CD151 を含む細胞膜 4 回貫通蛋白ファミリー：テトラスパニンはインテグリンやその他の膜蛋白と細胞膜にて複合体を形成することで接着、分化や増殖など様々な機能を修飾するユニークな蛋白ファミリーで第二のインテグリンとも言われる。多発性硬化症など多くの疾患においてインテグリンやケモカインを中心とした抗接着分子治療の臨床試験がすでに世界で始められている。テトラスパニンは癌細胞の遊走や浸潤能に影響することで癌の進展や転移に関与し、様々な癌においてテトラスパニンの発現が予後と相関することや、転移に関わるメカニズムが検討されているが、治療応用に関する研究は不十分である。テトラスパニンは組織や細胞により異なる分布や発現パターンを示し、種々のインテグリンを含む膜タンパクや増殖因子受容体の活性を制御しているいわば“メンブレン・オーガナイザー”であり、この分子群を標的とした癌治療は有望と考える。興味あることに、テトラスパニンは癌細胞のみならず最近治療標的とされる腫瘍微小環境にも種々の程度に発現しており、癌の進展や転移に寄与することが注目されている。インテグリンによる癌の治療はすでに臨床試験が始まっているが、第二のインテグリンといわれるテトラスパニンについては説明がほとんど進んでいないのが現状である。私たちは今までに種々の呼吸

器疾患（肉芽腫形成、急性肺障害、慢性閉塞性肺疾患）におけるテトラスパニンの役割を、臨床検体や遺伝子操作マウスにより解明してきた。そこで私たちは各々の蛋白が細胞や組織によって異なる機能を発揮するテトラスパニン（CD9, CD151）について、豊富な肺癌の臨床検体と遺伝子操作マウスによる解析により、肺癌におけるテトラスパニンの機能解析と治療応用を検討した。

まずテトラスパニン CD151 が血管内皮細胞において強く発現することに着目し、CD151 の血管新生における役割を検討した。CD151 欠損マウスを作成し、マウス肺癌細胞（Lewis Lung Carcinoma）を移植すると、血管新生能低下により肺癌増殖が低下することを見出した（Blood 2007）。実際角膜血管新生アッセイや *in vitro* における種々の血管新生機能低下を確認しただけでなく、CD151 が血管内皮細胞上で種々のインテグリンを含む分子をオーガナイズしていることを確認した。

次に CD151 欠損マウスを用いた肺癌転移における役割を検討した。すると肺癌細胞は、CD151 欠損した血管内皮細胞への接着が減弱することにより血行性肺転移が減少することを解明した（Blood 2011）。以上の結果はテトラスパニンである CD151 が腫瘍細胞の転移・増殖を血管新生や腫瘍・血管内皮相互関係にて促進していることが示唆され治療標的となることが示唆された。

最近血管新生を標的とした治療が注目されているものの、リンパ管新生については十分な説明がされていない。癌細胞は様々なリンパ管新生促進物質を分泌して新生リンパ管を誘導し、癌のリンパ節転移を促進することからリンパ管を標的とした治療法（抗リンパ管新生療法）の

開発も進みつつある。そこで私たちは血管新生に引き続いて、リンパ管新生におけるテトラスパニンの役割を検討した。するとテトラスパニン CD9 がリンパ管内皮細胞に強く発現するだけでなく、種々のリンパ管新生機能を促進することを見出した。さらに CD9 欠損マウスに肺癌細胞を移植した肺癌リンパ節転移モデルを用いると、リンパ管新生低下による肺癌細胞のリンパ節転移減少を確認した。以上のことからインテグリンのキーパートナーであるテトラスパニンは血管新生だけでなく腫瘍のリンパ行性転移に重要なリンパ管新生にも重要な役割をしていることが明らかになった (J Biol Chem 2013)。

本研究成果によりテトラスパニンは癌細胞の進展や転移だけでなく、血管やリンパ管新生を含む腫瘍微小環境において重要な役割をすることが明らかとなり、テトラスパニンを標的とした治療は癌のみならず腫瘍微小環境を標的とする有効な治療法になる可能性が示唆された。

最後に、本研究の遂行にあたり大阪癌研究会から一般学術研究助成を賜りましたことを深謝いたします。貴財団の益々のご発展を祈念いたします。

*大阪大学大学院医学系研究科
呼吸器・免疫アレルギー内科学
平成 23 年度一般学術研究助成金交付者