

平成 26 年 5 月 2 日

がん細胞が集団で浸潤するための分子メカニズムを解明

―同一集団内で異なるタイプのがん細胞を生み出す機構―

名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・高橋雅英)分子病理学・腫瘍病理学分野の高橋雅英(たかはしまさひで)教授と加藤琢哉(かとうたくや)特任助教の研究グループは、がん細胞の集団が異なる特徴を持つ細胞を生み出すことで周辺の組織に浸潤する分子的なメカニズムを解明しました。

本研究では、がん細胞集団の先端に存在する細胞(先導細胞、leading cells: LCs)が、自身の前に細胞がないことを感知して、先導細胞の核内で 2 つの転写調節因子 TRIM27 と MRTF-B が結合し、細胞内でインテグリンベータ 1(integrin β 1) の発現を促進していることを明らかにしました。先導細胞におけるインテグリンベータ 1 の発現が、癌細胞が集団として周りの細胞に浸潤していく(侵入していく)ことに重要であることを証明しました。

本研究成果より、がん細胞集団の先導細胞におけるインテグリンベータ 1 の高発現が、がん細胞の集団的浸潤および転移に重要であることが分かりました。転移はがん関連死の主要な原因となっていますが、本研究をもとにその機序の解明が進むものと考えられます。また、今回明らかになった分子メカニズムを阻害する方法の開発が浸潤・転移を標的とした治療法に結びつくことが期待されます。

本研究成果は、米国科学誌「セル・リポーツ」(米国東部時間5月1日付の電子版)に掲載されました。

プレスリリース

タイトル

がん細胞が集団で浸潤するための分子メカニズムを解明
--同一集団内で異なるタイプのがん細胞を生み出す機構--

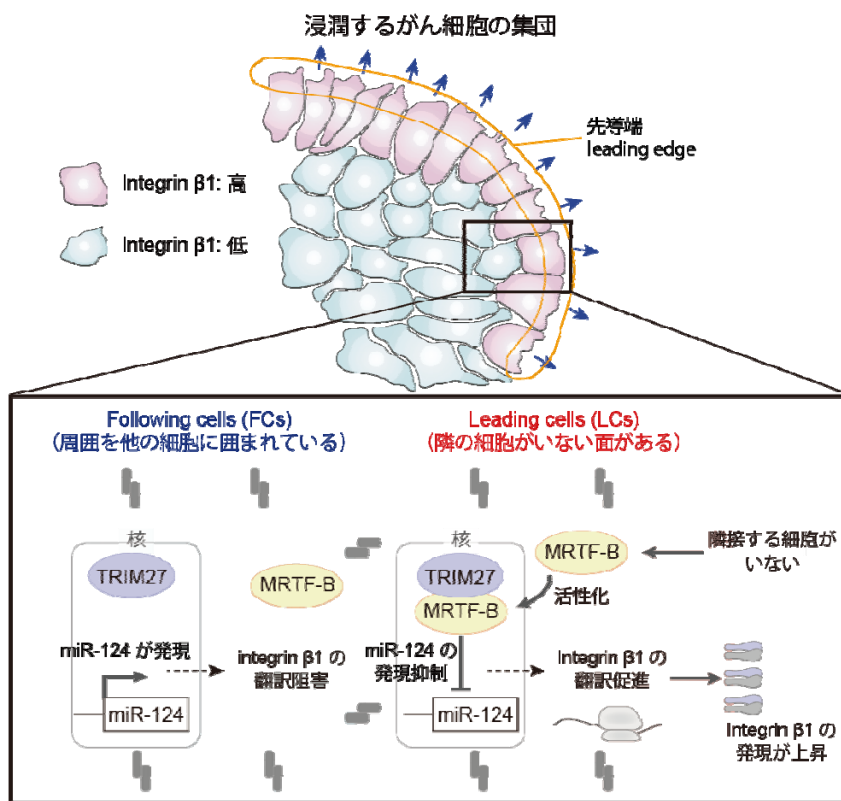
ポイント

- がん細胞が集団（塊）として周りの組織に浸潤（侵入）していくメカニズムを明らかにしました。
 - ・がん組織の観察から、多くのがんにおいてがん細胞同士が接着したまま集団として浸潤する（がん細胞の集団的浸潤）ことが知られていました。しかし、これまでの研究では個々のがん細胞の動きに焦点が当てられており、がん細胞の集団がどのように浸潤するのか、その詳細な分子メカニズムについては未解明のままでした。
 - ・本研究では、がん細胞集団の先端に存在する細胞（先導細胞、leading cells: LCs）が、自身の前に細胞がないことを感知して、先導細胞の核内で2つの転写調節因子 TRIM27 と MRTF-B が結合し、細胞内でインテグリンベータ 1(integrin β 1)の発現を促進していることを明らかにしました。先導細胞におけるインテグリンベータ 1 の発現が、癌細胞が集団として周りの細胞に浸潤していく（侵入していく）ことに重要であることを証明しました。
- がんが進行する機序の解明や治療法開発につながることを期待されます。
 - ・本研究成果より、がん細胞集団の先導細胞におけるインテグリンベータ 1 の高発現が、がん細胞の集団的浸潤および転移に重要であることが分かりました。転移はがん関連死の主要な原因となっていますが、本研究をもとにその機序の解明が進むものと考えられます。また、今回明らかになった分子メカニズムを阻害する方法の開発が浸潤・転移を標的とした治療法に結びつくことが期待されます。

要旨

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）分子病理学・腫瘍病理学分野の高橋雅英（たかはしまさひで）教授と加藤琢哉（かとうたくや）特任助教の研究グループは、がん細胞の集団が異なる特徴を持つ細胞を生み出すことで周辺の組織に浸潤する分子的なメカニズムを解明しました。本研究結果は、米国科学誌「セル・リポーツ」（米国東部時間5月1日付の電子版）に掲載されました。

がんが浸潤する際には隣の細胞との接着（細胞間接着）を失うことが重要と考えられてきました。近年になって、がん組織の観察やがん細胞のライブイメージングの結果から、がん細胞同士が強固に接着し、集団を保ったまま浸潤し得ることが明らかになり、がん細胞の集団的浸潤として注目を集め始めています。がん細胞の集団的浸潤では、集団内の先頭を進む先導細胞（leading cells: LCs）と後続細胞（following cells: FCs）の2種類の細胞が生じ、効率的な浸潤に寄与していると考えられ



LCs では先端部に同種の細胞が存在しないことが引き金となって TRIM27/MRTF-B が活性化し、microRNA-124 の発現が抑制された結果、integrin β1 の発現が上昇する。一方、FCs では周囲を同種の細胞に囲まれているため、TRIM27 と MRTF-B による microRNA-124 の発現抑制が起こらず、integrin β1 の発現は増加しない。

図 1

とで、LCs においてインテグリンベータ 1 の発現が増加することが分かりました。一方、FCs では周囲を他の細胞に囲まれているために細胞間接着が失われず、LCs でみられたようなインテグリンベータ 1 の発現上昇が起こりませんでした。この結果から、がん細胞集団内では細胞間接着の有無、ひいては細胞の位置に依存して、細胞が異なる遺伝子発現を示すことが明らかとなりました(図 1)。

さらに、培養細胞株やマウスへの腫瘍移植モデルを用いた実験から、LCs でみられたインテグリンベータ 1 の高発現ががん細胞の集団的浸潤および遠隔組織への転移に重要な役割を果たしていることが判明しました。がん細胞の浸潤・転移はがん関連死の主要な原因であることから、今回の研究成果は浸潤・転移機構の解明および治療法開発に役立つことが予想されます。

1. 背景

従来、がん細胞が隣接する組織に浸潤するためには、上皮-間葉転換 (Epithelial-Mesenchymal Transition: EMT) を経てがん細胞同士の接着性を失うことが重要であるという説が提唱されており、がん細胞株を用いた実験を中心に証明されてきました。しかし、患者さんから摘出されたがんの組織では EMT の瞬間を捉えた像は観察されていない、というのが多くの病理学者の共通した認識であり、EMT に依らない浸潤様式の存在も示唆されてきました。実際に、がん組織ではがん細胞同士が強固に接着したまま集団として浸潤している様がしばしば観察されることから、がん細胞の集団的浸潤 (collective invasion) として近年注目を集め始めています。

がん細胞の集団的浸潤を制御する分子メカニズムについては未だ多くが解明されていません。現在までに判明していることの一つとして、浸潤をしているがん細胞集団中には、集団の先頭で集団全

ています。しかしながら、がん細胞の集団がどのようなメカニズムでこれらの細胞を生み出すのかは明らかになっていません。

高橋教授と加藤特任助教らの研究グループは LCs において細胞運動関連分子であるインテグリンベータ 1(integrinβ1)の発現が高いことに着目し、その発現を制御する機構の解析を行いました。その結果、2 つの転写調節因子 TRIM27 と MRTF-B が、LCs 内で先端端における細胞間接着の喪失に反応して活性化し、マイクロ RNA-124 (miR-124)の発現を抑制することを明らかにしました。miR-124 はインテグリンベータ 1 の mRNA を標的としてそのタンパク質合成を阻害することが知られているため、miR-124 の発現が抑制されるこ

体をけん引する先導細胞 (leading cells: LCs)とその後ろに引き続く後続細胞 (following cells: FCs)の2種類の細胞が存在し、そのことが効率的な集団的浸潤に寄与している、ということが挙げられます。しかしながら、がん細胞の集団がどのようにしてこれらの異なるタイプの細胞を生み出しているのか、その詳細な機構は明らかになっていませんでした。本研究では、LCs と FCs で異なる発現パターンを示す遺伝子に着目し、その発現制御機構を解析することで LCs と FCs を生み出す分子メカニズムに迫ることを目的としました。

2. 研究成果

① 集団内でがん細胞は隣接する細胞の有無を感知して遺伝子発現を調節する。

研究グループはがん細胞株を用いて培養ディッシュ上にがん細胞の集団を形成させ、LCs と FCs における遺伝子発現を比較しました。その結果、LCs でインテグリンベータ 1 の発現が高いことを見出しました。また、LCs におけるインテグリンベータ 1 の高い発現が2つの転写調節因子 TRIM27 および MRTF-B によるマイクロ RNA-124 (miR-124)の発現抑制に依存していることも明らかにしました。このような TRIM27/MRTF-B の機能は先導端側で隣接する細胞の存在しない (=細胞間接着がない) LCs のみで観察されました。これらの結果は、がん細胞は集団の中での位置、特に先端にいるのか否かを感知して遺伝子発現を制御していることを示しています。

② LCs 特異的なインテグリンベータ 1 の高発現が集団的浸潤および転移に寄与する。

背景に記載したように、がん細胞の集団は LCs と FCs を生み出すことで効率的に浸潤すると考えられています。今回発見したインテグリンベータ 1 の LCs 特異的な高発現は、LCs の特徴の一つと考えられますが、その浸潤・転移における意義は不明でした。そこで、培養細胞を用いた浸潤モデルおよび腫瘍移植マウスにおける転移モデルを用いてインテグリンベータ 1 の発現の意義を検討しました。その結果、LCs におけるインテグリンベータ 1 の発現はがん細胞の集団的浸潤と転移の双方に重要であることが明らかとなりました (図 2)。

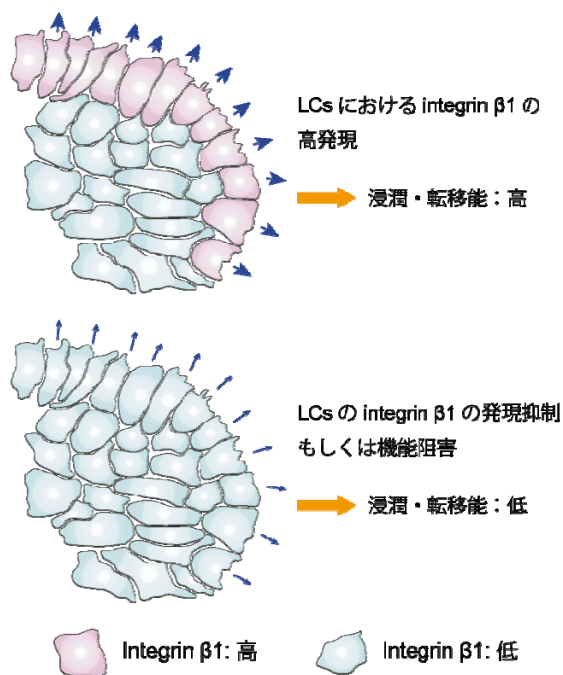


図 2

3. 今後の展開

本研究より、集団内のがん細胞は、自身が位置する場所に応じて遺伝子の発現を変化させていることが分かりました。がんは多様な細胞によって構成される組織であることが知られており、その多様性のがんの悪性化や進行に重要な役割を果たしていると考えられています。今回の研究成果はその多様性を生み出す機構の一つとも捉えることができます。今後はこの機構ががん組織全体の多様性、ひいてはがん進行にどのように寄与しているのか、さらに詳しく調べていく予定です。

4. 発表雑誌：

Kato T, Enomoto A, Watanabe T, Haga H, Ishida S, Kondo Y, Furukawa K, Urano T, Mii S, Weng L, Ishida-Takagishi M, Asai M, Asai N, Kaibuchi K, Murakumo Y, Takahashi M. TRIM27/MRTF-B-dependent integrin β 1 expression defines leading cells in cancer cell collectives. *Cell Reports* (2014 年 5 月 1 日発行)

English ver.

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical/en/res/ResearchTopics/integrin_20140502en.pdf