



報道関係各位

## がん周辺の間質細胞が肺がん細胞と相互に作用する 肺がん悪性化の新たな分子メカニズム発見 間質細胞を標的にした新たな肺がん治療法開発へ期待

2015年1月20日

独立行政法人国立がん研究センター

独立行政法人国立がん研究センター（理事長：堀田知光、東京都中央区、略称：国がん）は、肺がんの悪性化に関わる新たな分子メカニズムを明らかにし、米国科学アカデミー紀要「PNAS」にて論文を発表いたしました。

新たに分かったメカニズムは、がん周辺の間質細胞<sup>\*1</sup>が肺がん細胞から分泌される因子によってがん抑制因子 p53<sup>\*2</sup>を失活し、テラスパニン 12 (TSPAN12)<sup>\*3</sup>というたんぱく質が発現、肺がん細胞との相互作用により増殖能や浸潤能が増加するもので、がん周辺の間質細胞を治療標的とした新たな治療開発へ期待されます。

本研究は、国立がん研究センター研究所（所長：中釜 齊）難治進行がん研究分野の江成政人ユニット長らを中心とした研究グループによって得られたもので、厚生労働省科学研究費補助金・第3次対がん総合戦略事業及び国立がん研究センター・がん研究開発費等の支援により行われました。

### 【研究の背景】

肺がんは日本における死亡者数及び死亡率の最も高いがんであり、治りにくいがん（難治がん）の一つとされています。肺がん進展のメカニズムを解明することは、新たな治療法の開発、そして生存率を向上させるために非常に重要です。

これまでの研究により、肺がんの進展には肺がん細胞やその周囲の間質細胞におけるがん抑制遺伝子 p53 の失活が関与していることが示唆されてきましたが、詳細な分子メカニズムは明らかになっていませんでした。そこで本研究では、肺がん進展過程における肺がんと間質の相互作用に着目し、がん進展に関わる分子メカニズムを解明することを目的とし研究を行いました。

### 【今回明らかにした肺がん悪性化メカニズム】

#### 1. がん間質を介した新たな肺がん進展メカニズムの解明

本研究では、肺がん細胞から分泌される因子によってがん周辺間質の主要な細胞である線維芽細胞<sup>\*4</sup>のがん抑制因子 p53 の発現が抑制されることを発見しました。そして、線維芽細胞は p53 発現低下によって活性化型の線維芽細胞に似た形質を獲得することが明らかとなりました。

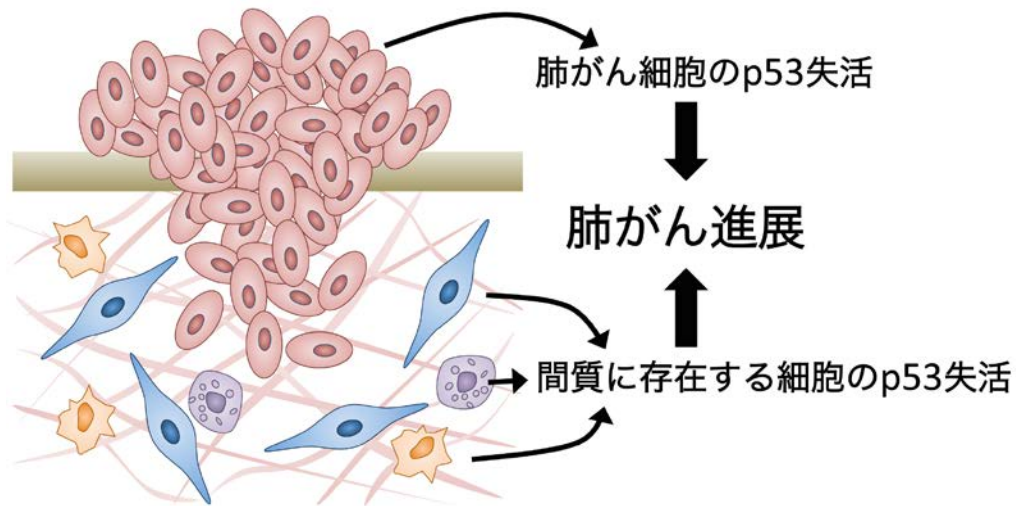


図 1. がん抑制因子 p53 の失活によるがん進展

## 2. TSPAN12による肺がん悪性化メカニズムの解明

p53 発現が低下した線維芽細胞では、TSPAN12 というたんぱく質が増加し、線維芽細胞とがん細胞との細胞間接触依存的に肺がん細胞の浸潤能及び増殖能を促進していることが分かりました。更に、TSPAN12 は分泌性因子である CXCL6<sup>5</sup> の発現を誘導し、これら線維芽細胞由来の分泌性因子も肺がん進展に協調的に働くことが分かりました。TSPAN12 と CXCL6 が協調的に肺がん細胞に影響を及ぼすことで肺がん細胞が悪性化することが明らかとなりました(図 2)。

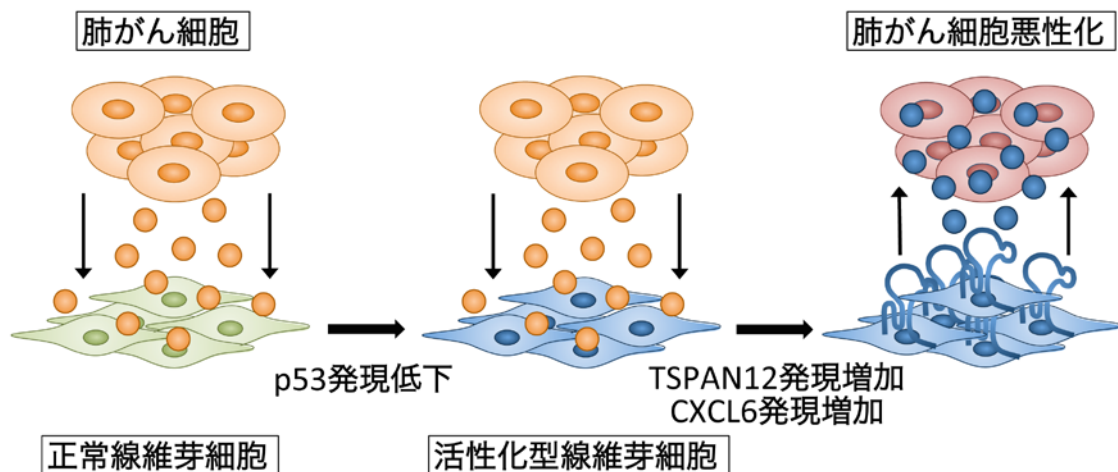


図 2. がんと線維芽細胞の相互作用による肺がん細胞の悪性化

### 【今回の研究成果から今後の展望】

本研究において、肺がん進展を促進する間質由来の因子として TSPAN12 と CXCL6 を同定しました。p53 の発現を抑制した線維芽細胞は肺がん細胞の浸潤能、増殖能を亢進しましたが、この線維芽細胞の作用は、TSPAN12 もしくは CXCL6 の発現を低下させることにより阻害されました。さらに、TSPAN12

の一部の領域を模したペプチドが TSPAN12 作用に拮抗して肺がん細胞の浸潤能を阻害すること、CXCL6 に対する抗体が肺がん細胞の浸潤能を阻害することも分かりました。今後、TSPAN12 及び CXCL6 はがん周辺の間質の有用な治療標的となり得ると考えられ、これらのたんぱく質に対する抗体、ペプチド、低分子化合物等が、既存の抗がん剤との併用で治療効果をもたらすことが期待されます(図 3)。

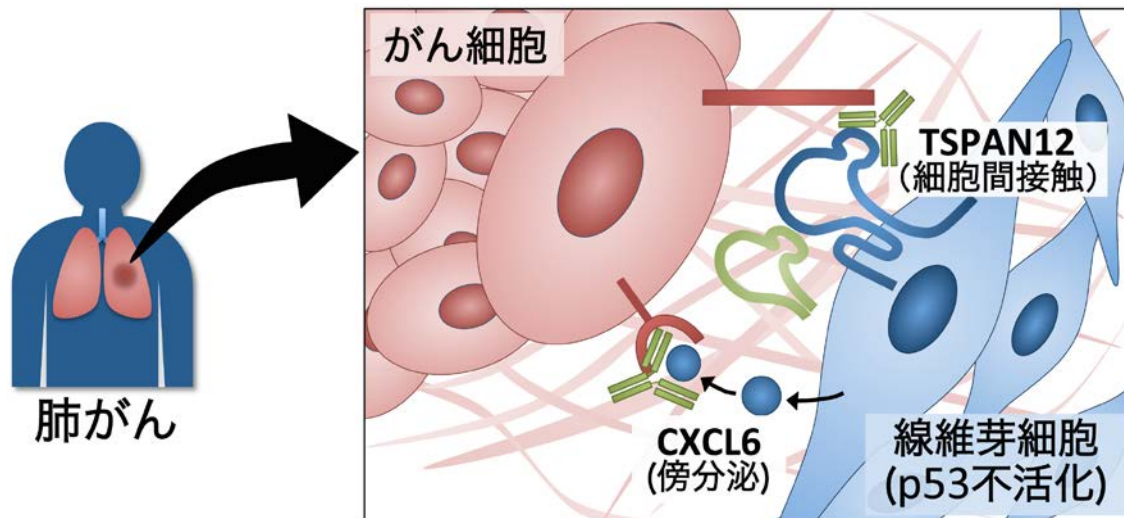


図 3. p53 が不活化した線維芽細胞では TSPAN12 と CXCL6 の発現が増加しており、これら2つのたんぱく質が協調して肺がん進展を促進する。TSPAN12 や CXCL6 の機能を阻害する抗体、ペプチド、低分子化合物等は、既存の抗がん剤を補助する効果的な薬となることが期待される。

#### 【発表雑誌】

雑誌名:

米国科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)」

論文タイトル:

TSPAN12 is a critical factor for cancer–fibroblast cell contact-mediated cancer invasion

著者: (\*責任者)

Ryo Otomo, Chihiro Otsubo, Yuko Matsushima-Hibiya, Makoto Miyazaki, Fumio Tashiro, Hitoshi Ichikawa, Takashi Kohno, Takahiro Ochiya, Jun Yokota, Hitoshi Nakagama, Yoichi Taya, and Masato Enari\*

DOI 番号: 10.1073/pnas.1412062112

URL: <http://www.pnas.org/content/111/52/18691.abstract>

#### 【用語解説】

\*1 間質細胞

機能性を持った上皮組織構造を下支えする部位であり、コラーゲンを代表とする様々な細胞外基質により構成されている。間質には、線維芽細胞、血球系細胞、内皮細胞等の様々な細胞が存在しており、近年では、これらの細胞ががん進展に関与していることが示唆されている。

\*2 p53

ヒトがんの約半数で変異や欠失による不活化が確認されている代表的ながん抑制因子である。DNA 損傷やがん遺伝子活性化等の細胞に対するストレスを受けることで活性化し、様々な遺伝子の発現を調節することにより細胞のがん化を抑制している。近年では、間質の細胞における p53 の機能も注目されており、がん進展との関連が示唆されている。

\*3 テトラスパニン 12(TSPAN12)

4回細胞膜貫通型のたんぱく質ファミリーであるテトラスパニンファミリーに属している。テトラスパニンたんぱく質は細胞膜上で他のたんぱく質の足場を形成し、受精、ウイルス感染、がん等の様々な生理的プロセスや病態に関与することが知られている。TSPAN12 は家族性漏出性硝子体網膜症での研究が進められており、近年では、がんとの関連も示唆されている。

\*4 線維芽細胞

間質に存在する主要な細胞であり、様々な臓器に分布している。正常な組織においては組織の恒常性の維持に働いているが、がん周辺の間質においては活性化された状態となり、がん進展を促進すると考えられている。

\*5 CXCL6

分泌性のたんぱく質であるケモカインファミリーに属している。ケモカインたんぱく質は炎症部位で多く産生され、白血球等の細胞の遊走性を亢進する。慢性炎症はがんの原因であると考えられており、一部のケモカインたんぱく質もがんに関連することが知られている。CXCL6 もがん進展に関与していることが示唆されている。

<お問い合わせ先>

独立行政法人国立がん研究センター 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

研究所 難治進行がん研究分野 ユニット長 江成 政人

TEL:03-3542-2511 FAX: E-mail:menari@ncc.go.jp

企画戦略局 広報企画室

TEL:03-3542-2511(代表) FAX:03-3542-2545 E-mail:ncc-admin@ncc.go.jp