

膵臓がんの進行を抑制する新種の細胞を発見
—がん細胞の周囲環境を変える新規治療法の開発に期待—

名古屋大学大学院医学系研究科の 高橋 雅英 教授、榎本 篤 准教授のグループは、北海道大学の 芳賀 永 教授、藤田医科大学の 廣岡 芳樹 教授、重井医学研究所の松山 誠 室長らとの共同研究で、膵臓がんにおけるがんを抑制する線維芽細胞の特異的マーカー **Meflin** を同定し、がんの周りに増生する線維芽細胞の性質の多様性のがんの促進や抑制に影響することを見出しました。線維芽細胞の性質を人為的に改変することが新しい治療法になり得る可能性を示しました。

膵臓がんをはじめとする難治がんの特徴の一つは、がん細胞の量と比べて間質の量が非常に多く、その間質中に多くの線維芽細胞の増生を伴うことです（図 1）。線維芽細胞は私達の身体のすべての臓器に存在し、それらの形や構造の維持に必須の細胞です。がんが発生すると、がん細胞から産生される様々な因子によって線維芽細胞が増えることが知られています。このような線維芽細胞はがん関連線維芽細胞（CAF: cancer-associated fibroblast）と呼ばれ、がんの悪性化と治療の抵抗性に関与することが多くの研究で示されています。現在、多くの製薬企業が CAF を標的とした新規治療法の開発を目指しています。

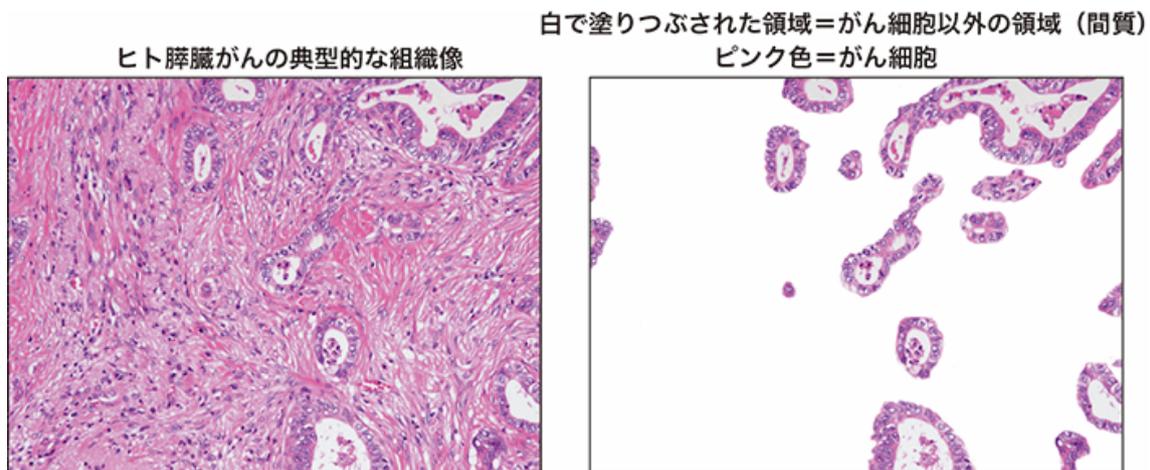


図 1：膵臓がんの典型的な組織像

左が通常組織染色像で、右はその間質部分を白く塗りつぶしたもの。間質の量ががん細胞の量よりも多いことを示す。

一方、5 年ほど前、膵臓がん発症マウスモデルを用いた研究により、CAF はむしろがんを抑制する機能を有する細胞である、とそれまでの仮説とは相反する複数の研究結果が発表

され、「CAF はがんの味方か敵か」という議論がなされるようになっていました。現在では、CAF は免疫細胞と同様に多様性に富む存在であり、がんにとって味方である「がん促進性 CAF」とがんにとって敵である「がん抑制性 CAF」の両者が存在する、という仮説が提唱されています。しかしながら、後者の細胞の本態や特異的マーカー分子（その細胞の旗印となる遺伝子やタンパク質）は明らかではありませんでした。

研究チームは、以前に間葉系幹細胞※4 のマーカーとして同定された Meflin（メフリン）と呼ばれる膜型分子 5 が、膵臓がんの CAF の一部の種類に発現していることを明らかにしました（図 2）。

ヒト膵臓がん間質における Meflin 陽性の CAF と平滑筋アクチン陽性の CAF

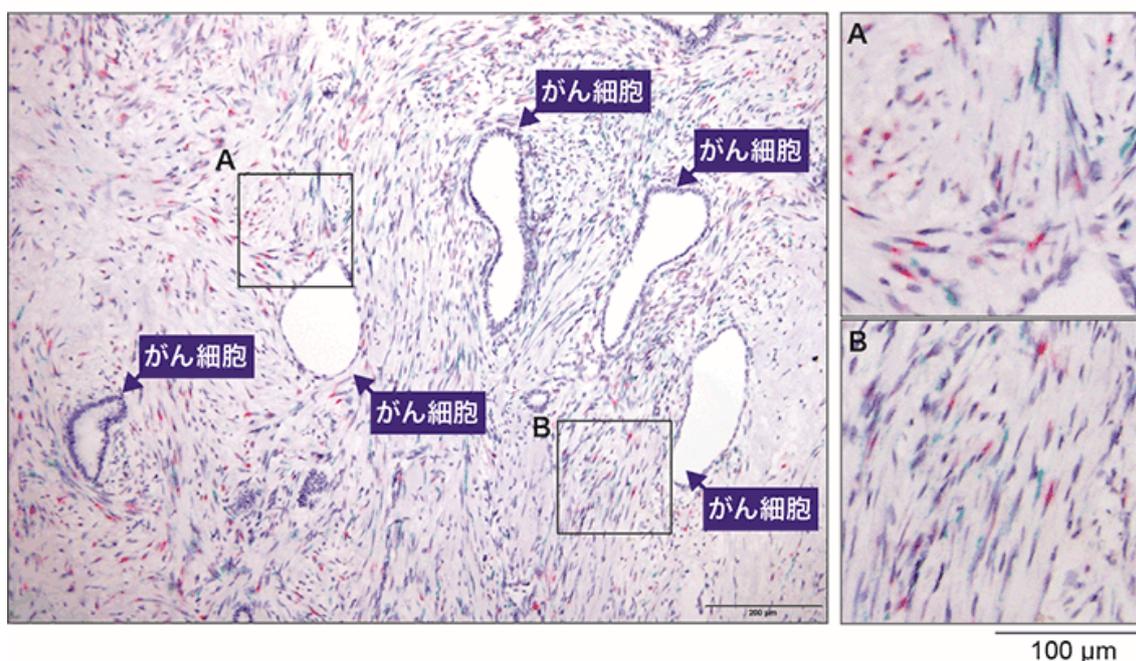


図 2：膵臓がんにおける Meflin（赤）と平滑筋アクチン（緑）の遺伝子発現の様子
Meflin 単独陽性、平滑筋アクチン単独陽性、両者共陽性の CAF が混在して増生

Meflin 陽性 CAF の量の多さは膵臓がん患者の良好な術後の生存率に影響しますが、膵臓がん発症マウスモデルで Meflin 遺伝子を欠失させると、がんの進行を促進することを見出しました。興味深いことに、Meflin 陽性 CAF を欠失したマウス個体では、より悪いタイプ（低分化型）の膵臓がんが高頻度に出現することも判明しました。また、膵臓がん細胞の移植実験で Meflin 陽性 CAF を除去すると腫瘍の増殖が盛んになり、ある特定の細胞の運命を追跡する実験（細胞系譜解析）では、がんの進行に伴って、Meflin 陽性 CAF が別のタイプの CAF（平滑筋アクチン陽性； α -SMA (smooth muscle actin) 陽性）に分化

することも見出しました。さらに、コラーゲンなどの細胞外基質を観察するための特殊な顕微鏡（第二高調波顕微鏡）を用いた検証から、Meflin 分子の機能は間質の硬化やがん細胞の悪性化に結びつく細胞外基質の改築（リモデリング）の抑制であることも明らかとなりました。以上の結果から、Meflin 陽性 CAF は、これまで本態が不明であったがん抑制性 CAF である可能性が示唆されました（図 3）。

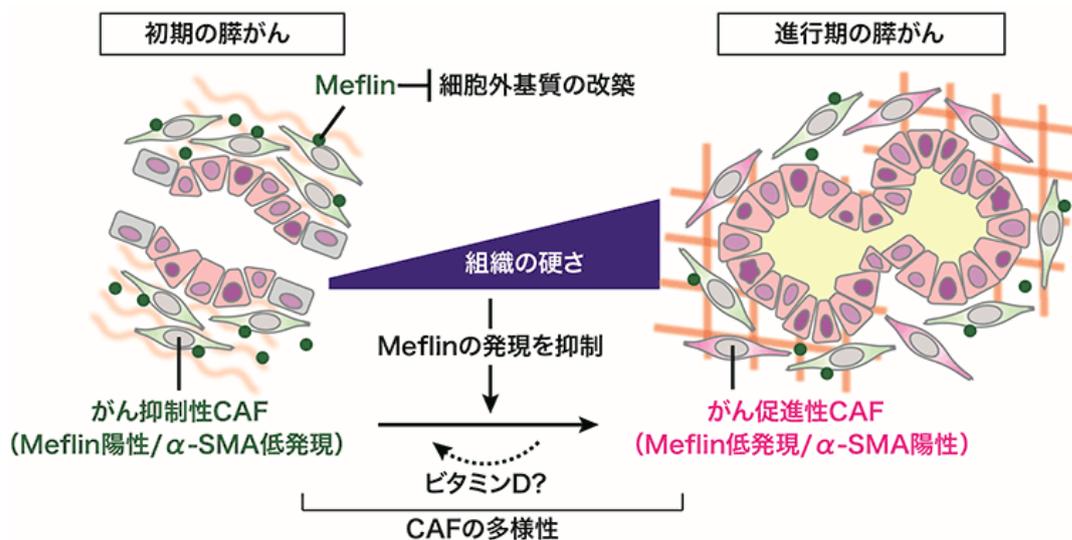


図 3：膵臓がん間質における CAF の多様性に関する仮説を示す。CAF は Meflin 陽性かつ平滑筋アクチン（ α -SMA）弱陽性のがん抑制性 CAF（緑）と、Meflin 弱陽性かつ α -SMA 陽性の CAF（ピンク）の両者が存在し、それぞれ機能が異なる。紡錘形の CAF 以外の細胞はがん細胞を示す。また背景のオレンジ色の線はがんの進行に伴って変化する細胞外基質を示している。

本研究の結果は、Meflin 陽性 CAF は膵臓がんの初期段階から間質に浸潤し（周囲組織へ広がり）、がんの進行に伴って Meflin の発現が低下する可能性を示唆しています。細胞の運命を調べる解析（細胞系譜解析）により、Meflin 陽性 CAF は α -SMA 陽性の CAF を生み出すことを見出しました。

α -SMA 陽性 CAF は、がん促進性 CAF であるとする研究成果が多く報告されていますが、一方で背反する報告もみられ、いまのところ結論に至っていません。また本研究チームが別に発表した最近の研究では、線維芽細胞における Meflin の発現は、環境（基質）の硬さ、TGF- β （transforming growth factor β ）シグナル、虚血、加齢、細胞の継代などの因子により、顕著に低下あるいは消失することを報告しています。このことは、がんの進行に伴って CAF における Meflin の発現が低下し、CAF ががんの進行を促す細胞に変化する、すなわち「がん抑制性 CAF」から「がん促進性 CAF」に変わる（形質転換）

する可能性を示しています（stromagenic switch）。いわば、がん抑制性 CAF が、がん細胞の側に寝返る（敵から味方になる）という現象ががんの進行中に起きているとも考えられます。

さらに本研究チームは、線維芽細胞にビタミン D を投与することにより Meflin の発現が上昇することも示しました（図 3）。現在、米国では、既存のがん薬物療法にビタミン D を組み合わせた治療法の治験が複数進行中であり、それらの結果と本研究成果の関連の解明も期待されます。

この研究成果は、2019 年 8 月 22 日付け米国癌学会誌「Cancer Research」のオンライン版で掲載されます。

日文新聞发布全文 https://www.amed.go.jp/news/release_20190822-02.html

文：JST 客观日本编辑部翻译整理