

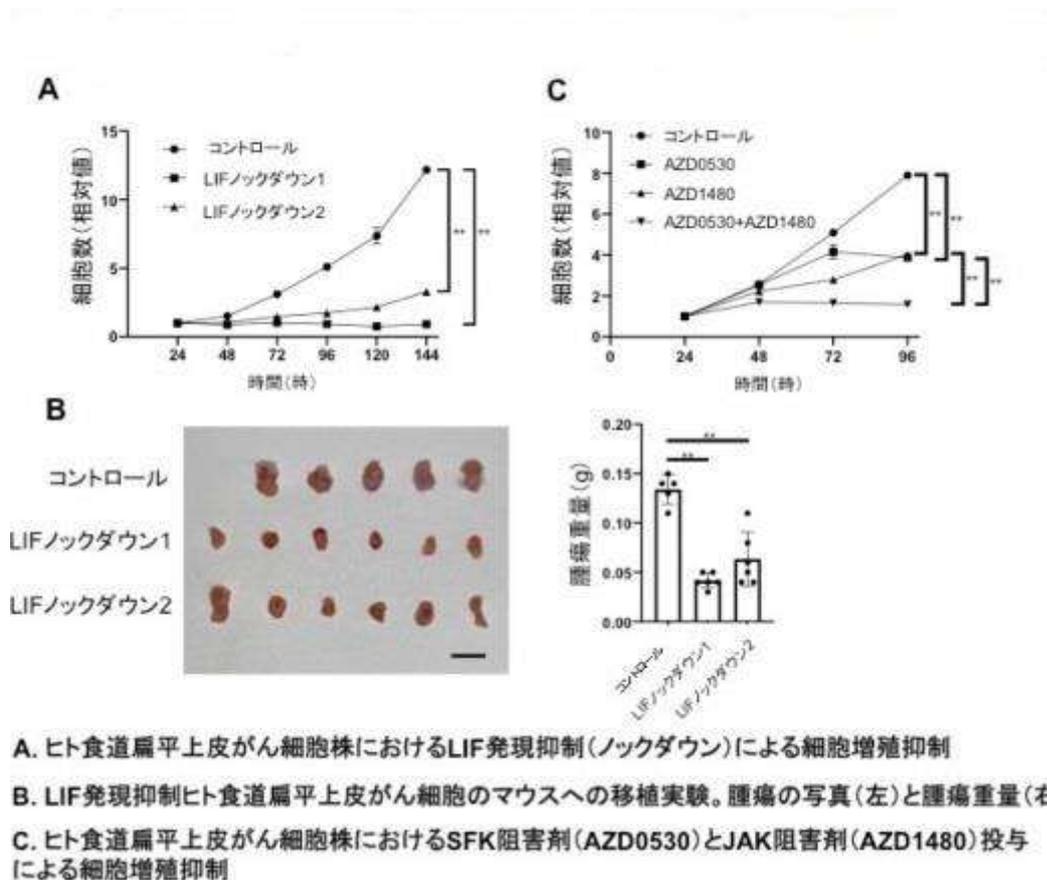
慶應義塾大学、がん細胞自身が分泌する因子を介した食道扁平上皮がんの進展メカニズムを解明

慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室の谷口浩二准教授、川副徹郎訪問연구원らの研究グループは、九州大学大学院消化器・総合外科の森正樹教授、群馬大学大学院医学系研究科総合外科学講座の佐伯浩司教授らとの共同研究により、食道扁平上皮がん細胞自身が分泌するIL-6ファミリーサイトカインの一員である白血病阻止因子（leukemia inhibitory factor ; LIF）が、受容体gp130の下流でこれまで知られていたJAK-STAT3経路に加えて、Srcファミリーキナーゼ（Src family kinase ; SFK）-Yes関連タンパク質（Yes-associated protein ; YAP）経路を活性化して、食道扁平上皮がんの進展を促進することをヒト食道扁平上皮がん由来培養細胞とマウス実験で明らかにしました。

さらにSFK阻害剤とJAK阻害剤を同時投与することでがん細胞の増殖をほぼ100%抑制できることを確認しました。SFK阻害剤とJAK阻害剤はすでにヒトにおいて他疾患に使用されており、今後、LIF-SFK-YAP経路を標的としたヒト食道扁平上皮がん治療法への応用が期待されます。

食道がんは、食道の粘膜から発生する男性に多い悪性腫瘍です。我が国において、食道がんの90%は食道扁平上皮がんであり、その発生には喫煙と飲酒が大きく関係していることが知られています。早期発見例では内視鏡で切除することが可能ですが、進行がんには手術、化学療法などを含む集学的治療が行われます。しかし、進行がんに対しては満足できる治療成績ではなく、新規治療方法の開発が強く望まれています。

はじめにヒト食道扁平上皮がん細胞株において、がん細胞自身がIL-6ファミリーサイトカインであるLIFを発現していることを発見しました。LIF発現の重要性を検討するためにヒト食道扁平上皮がん細胞株においてLIFの発現を抑制したところ、細胞増殖の抑制と細胞死の亢進、細胞浸潤の抑制、がん幹細胞性の抑制が認められました（図1A）。またLIFの発現を抑制したヒト食道扁平上皮がん細胞株を免疫不全マウスへ移植したところ、マウス内での腫瘍増殖が有意に抑制されました（図1B）。



A. ヒト食道扁平上皮がん細胞株におけるLIF発現抑制(ノックダウン)による細胞増殖抑制
B. LIF発現抑制ヒト食道扁平上皮がん細胞のマウスへの移植実験。腫瘍の写真(左)と腫瘍重量(右)
C. ヒト食道扁平上皮がん細胞株におけるSFJ阻害剤(AZD0530)とJAK阻害剤(AZD1480)投与による細胞増殖抑制

図1 食道扁平上皮がんにおけるLIF-SFK-YAP経路の重要性

次にヒト食道扁平上皮がん細胞株において、LIFがどのようなシグナル伝達経路を活性化しているかを検討したところ、これまで知られているJAK-STAT3経路に加えて、SFJ-YAP経路を活性化していることが明らかになりました。またヒト食道扁平上皮がんの組織切片においても、YAP活性化とSFJ活性化、YAP活性化とLIF発現の関連が明らかになりました。以上の結果は、食道扁平上皮がんにおけるYAPの活性化ががん遺伝子であるSFJを介している可能性を示唆しています。さらに上記両経路を抑制するために、SFJ阻害剤とJAK阻害剤を同時投与したところ、がん細胞の増殖をほぼ100%抑制できることを確認しました(図1C)。

以上の結果から、食道扁平上皮がん細胞自身が分泌するLIFがJAK-STAT3経路に加えて、SFJ-YAP経路を活性化することでがんの進展を促進していることが明らかになり、LIF-SFK-YAP経路が食道扁平上皮がんにおける新規治療標的となる可能性が示されました(図2)。

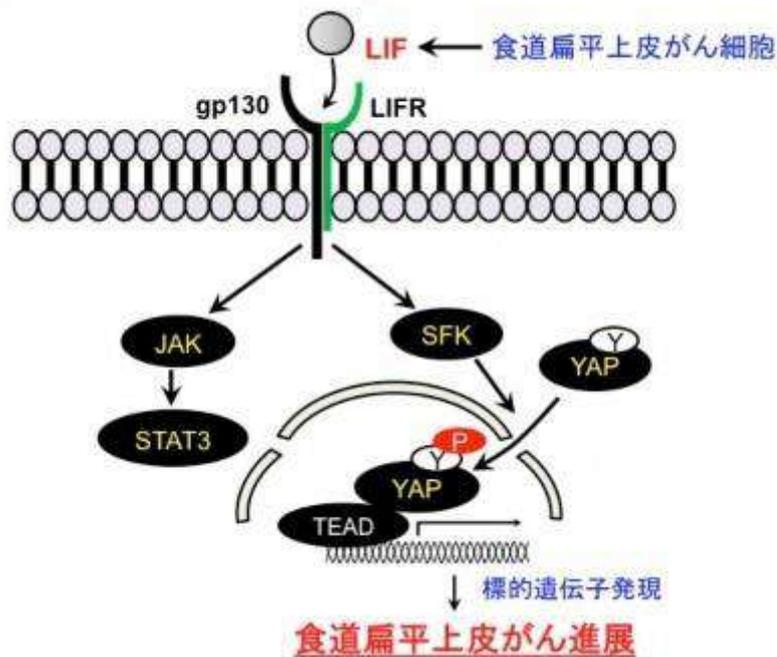


図2 食道扁平上皮がんにおけるLIFシグナル伝達経路

論文情報

タイトル: Autocrine Leukemia Inhibitory Factor Promotes Esophageal Squamous Cell Carcinoma Progression via Src Family Kinase-Dependent Yes-Associated Protein Activation

雑誌: Molecular Cancer Research (オンライン)

DOI : 10.1158/1541-7786.MCR-20-0186

研究成果発表資料

<https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/2020/10/2/28-75360/>

編訳 JST 客観日本編集部