

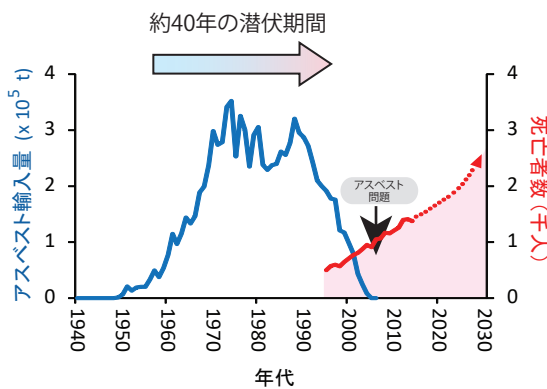
悪性中皮腫について

愛知県がんセンター研究所・分子腫瘍学分野では、「悪性中皮腫」と呼ばれるがんに着目し、その発症原因の解明や、新たな診断・治療法の確立を目指して日々研究しています。

悪性中皮腫の主な原因は、アスベスト（石綿）の吸入であることがわかっています。アスベストは現在使用されていませんが、過去に建てられた多くの建造物においてまだアスベストが残っており、2011年の東日本大震災でも、復旧工事において飛散するアスベストが問題となりました。悪性中皮腫は難治性の疾患であるため、新しい治療法の早期開発が期待されています。

アスベスト曝露からがん発症にいたるまで

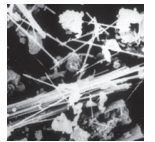
日本では1970年代にアスベストの輸入がピークとなり、2000年代初頭まで輸入されていました（右図、青線）。アスベスト曝露から中皮腫発症までの潜伏期間は非常に長く、現在、年間約1500人の方が新たに悪性中皮腫と診断されていますが（右図、赤線）、今後も患者は増え続けると予想されています。



2005年、大手機械メーカーの旧神崎工場周辺でアスベストによる深刻な健康被害が発覚。これを機に、アスベスト曝露による健康被害の問題が見直された。

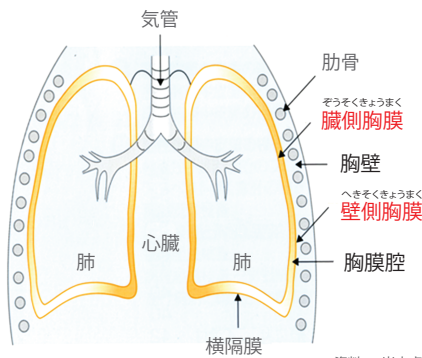
アスベストのかたち

アスベストは安価で断熱性に優れるため、建材等に広く使われてきました。しかしこれを吸い込むと、肺胞やその先にある胸膜に突き刺さり、中皮腫発症の原因となります。図は最も危険性の高いアスベストと言われるクロシドライト（青石綿）の拡大写真ですが、鋭い針のような形状をしていることがわかります。



資料：WS&H Asbestos Database

悪性中皮腫ってどこにできるの？

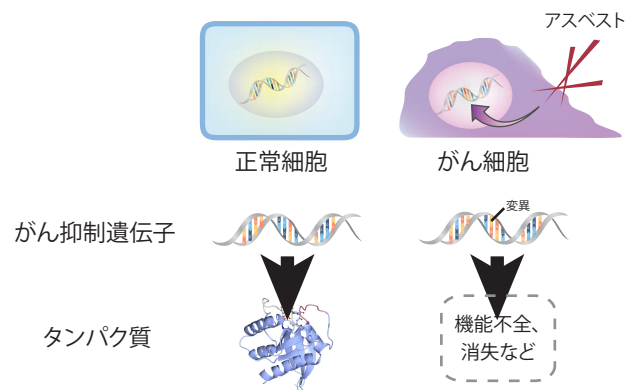


資料：岸本卓巳ら「悪性中皮腫の治療をご理解いただくために」

肺、心臓、および胃腸・肝臓などの臓器は、それぞれ、胸膜・心膜・腹膜という膜に覆われています。胸膜・腹膜は図のように二重膜を形成し、袋状に閉じた空間を形成しています。これらの膜の表面は「中皮細胞」で覆われており、この中皮細胞ががん化することで中皮腫となります。アスベストを吸入すると、気管を通過して肺、および胸膜に突き刺さり、長い年月を経て悪性胸膜中皮腫を発症しやすくなります。

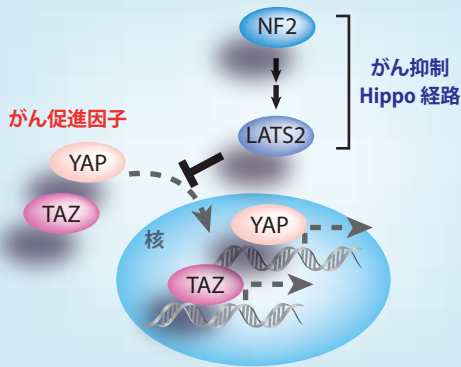
遺伝子の異常とがんの発症

アスベストに曝露された中皮細胞では、その遺伝子に変異が蓄積し、やがてがん細胞へと変貌していきます。悪性中皮腫細胞の遺伝子を調べると、がんを抑える働きを持つ遺伝子（がん抑制遺伝子）に変異が多く見られることがわかってきました。これらの変異は、がん抑制遺伝子の情報をもとに作られるはずのタンパク質を作れなくなしたり、タンパク質の機能を失わせたりして、正常細胞をがん化させます。



これまでの研究成果とこれからの取り組みについて

悪性中皮腫とHippo経路

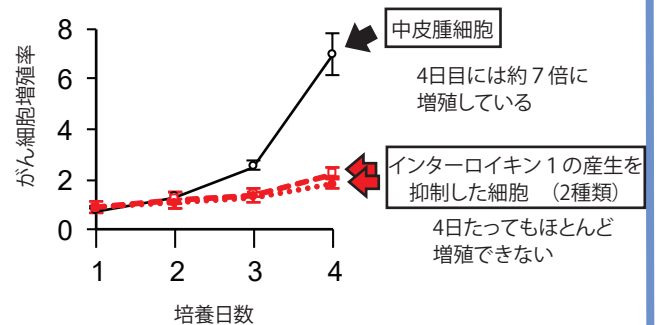


悪性中皮腫では、がん抑制遺伝子の1つである **NF2** (神経線維腫症2型の原因遺伝子) に高頻度の変異が見られることを当研究部で明らかにしています。また、NF2遺伝子産物によって活性化するLATS2やその他因子の遺伝子にも変異が見られることを見出しています。これら一連の因子は「**Hippo(ヒッポ)経路**」と呼ばれ、この経路の異常はYAP, TAZというがん促進因子を活性化させることで、悪性中皮腫の発症を誘導すると考えられています。

私たちは現在、Hippo経路等に異常を持つ悪性中皮腫細胞に対して有効な新規薬剤の探索を進めており、その研究の一部をここでは紹介させていただきます。

①新規治療標的因子の同定

私たちは悪性中皮腫の発症に強く関与すると予測されるTAZに着目し、その働きを詳細に調べました。その結果、TAZは炎症性サイトカインの一種、インターロイキン1という物質を細胞に大量産生させていることが分かりました。そこで私たちは遺伝子操作を行い、インターロイキン1を産生できない悪性中皮腫細胞を作製したところ、細胞の増殖が顕著に抑制されました。本研究結果から、インターロイキン1阻害薬がHippo経路関連遺伝子に変異を持つ患者の治療薬となる可能性が示唆されました。私たちはこれらの研究をさらに発展させ、新規治療薬の開発を行っています。

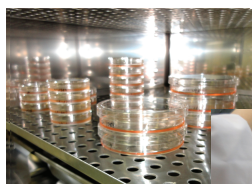


②合成致死性を利用した分子標的薬の開発

正常細胞では、ある遺伝子Aが機能しなくても、遺伝子Bがその機能を補完することで、細胞が正常に機能することがあります。しかし、遺伝子Aに加えて遺伝子Bの機能まで抑制されると、細胞は正常に機能できず死に至ります。これを「**合成致死**」と呼びます。悪性中皮腫細胞では、すでにNF2などの一部の遺伝子に変異があり、機能していません。そこで、合成致死を誘導できるような遺伝子Bを見つけ、その機能を薬剤で抑制できれば、がん細胞だけを攻撃する理想的な抗がん剤となることが期待できます。私たちは現在、合成致死性を利用した新しい分子標的薬の探索に取り組んでいます。

	遺伝子A	遺伝子B	
正常細胞	遺伝子A	遺伝子B	影響なし
	遺伝子A	遺伝子B	
がん細胞	遺伝子A (遺伝子変異)	遺伝子B (薬剤による抑制)	合成致死
	遺伝子A	遺伝子B	

資料: Hühn et al., Swiss Med Wkly, 2013 より改変



私たちは悪性中皮腫細胞株を多数樹立しており、その特性や、化合物に対する応答などを日々調べています。

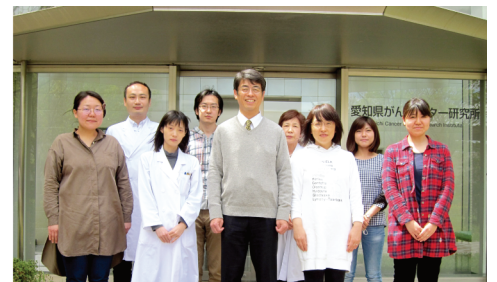


研究室メンバー

分野長: 関戸 好孝

研究員: 佐藤 龍洋, 向井 智美
技師: 長谷川 郁恵

リサーチレジデント: 奥田 真帆
嘱託技師: 池田 遥奈



研究室ホームページ
http://www.pref.aichi.jp/cancer-center/ri/01bumon/03bunshi_shuyo/index.html

