

大腸がんのブレーキ故障による転移の仕組み

がん細胞は、転移を促進するタンパクと転移を抑制するタンパクの両方を持っています。がん細胞を車に例えると、前者はアクセル、後者はブレーキに相当します。転移とはがん細胞が暴走して勝手に他臓器に移動して増殖する現象ですが、この暴走はアクセルの故障、ブレーキの故障のいずれによっても起こり得ます。これまでに、アクセルの故障については盛んに研究されてきましたが、ブレーキの故障についてはほとんど実例が知られていませんでした。

がん病態生理学分野では、**HNRNPLL**という名前のタンパクが、**大腸がん細胞の転移を抑制するブレーキ**のひとつであることを見つけました。HNRNPLLの働きを人為的に抑制した大腸がん細胞をマウスに移植すると、高い頻度で肺に転移します。HNRNPLLによるブレーキが外れると、CD44v6というタンパクが産生され、大腸がん細胞が周囲の組織に侵入しやすくなります。さらに、ブレーキが外れるメカニズムとして、がん細胞を悪性化させる要因として知られている上皮間葉転換という現象によって大腸がん細胞のHNRNPLLが減ってしまうことも明らかにしました(図1)。この研究成果を転移の抑制・予防を目的とした薬剤の開発へとつなげることを目指して、さらに研究を続けています。本研究の論文は英国消化器病学会が発行する消化管病学・肝臓病学の専門誌「Gut」にオンライン先行公開され、平成29年4月12日発行の中日新聞および読売新聞の朝刊に取り上げられました。

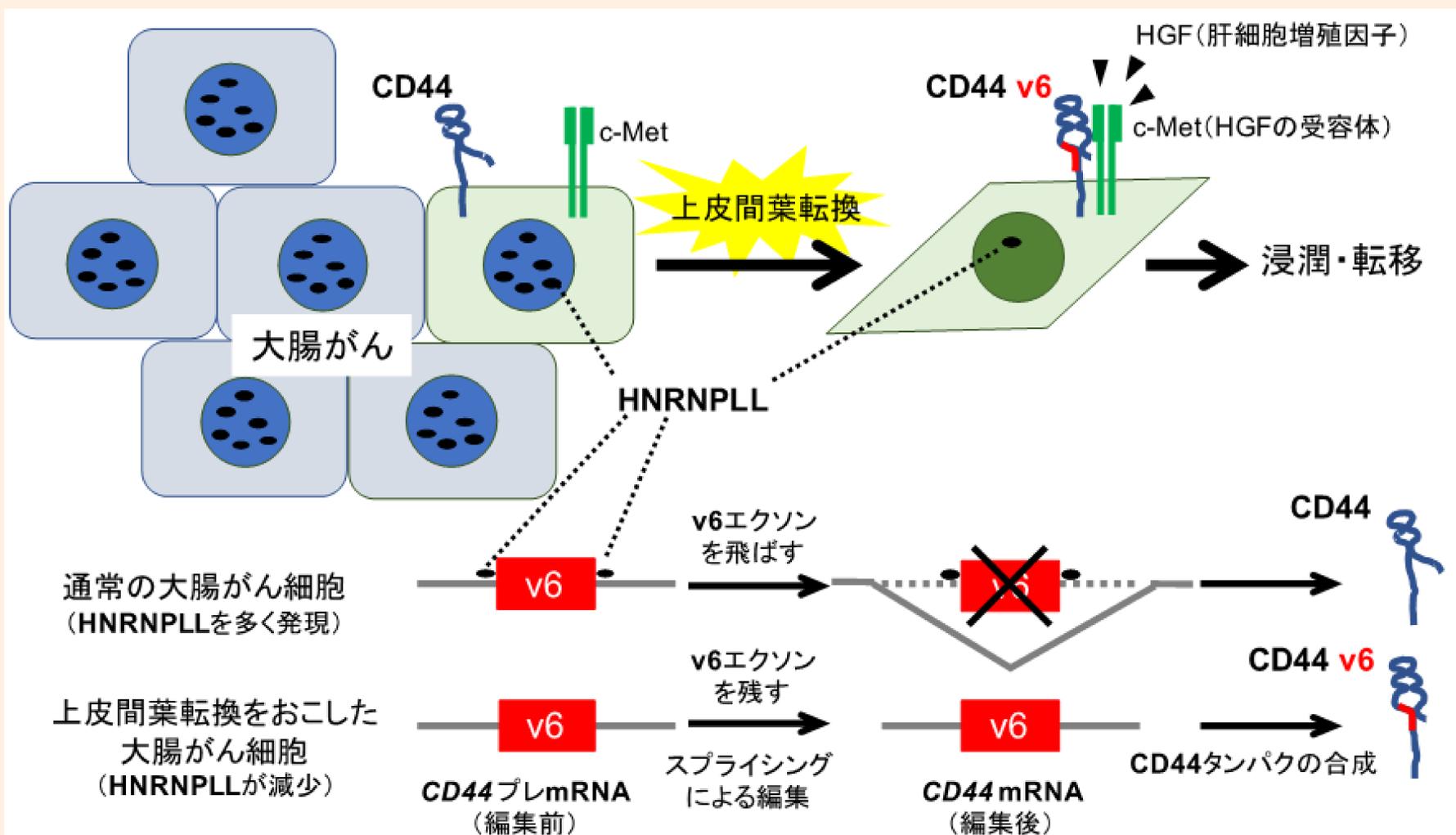


図1. 通常の大腸がん細胞では、HNRNPLLが多く発現しているため、CD44タンパクにはv6という部分が含まれません。一方、上皮間葉転換をおこした大腸がん細胞では、HNRNPLLの量が減少するためにv6を含んだCD44 (CD44v6)が産生されます。このCD44v6は、細胞膜上でHGF (肝細胞増殖因子)の受容体であるc-Metと結合し、HGFの作用を強めることで、大腸がん細胞の周辺組織への浸潤や転移を助けます。

「がん悪液質」発症機構の解明

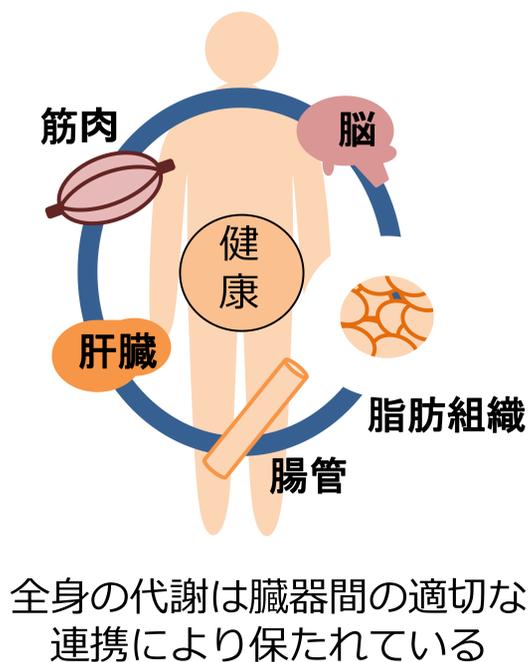
「がん悪液質」とは？

「悪性腫瘍の進行に伴って、栄養摂取の低下では十分に説明できない、るいそう、体脂肪や筋肉量の減少が起こる状態」（日本緩和医療学会より）

悪液質は悪性腫瘍（がん）だけでなく、心臓や呼吸器の慢性疾患などでも起こります。このうち、がんを原因とする悪液質を「がん悪液質」といい、栄養不足という原因以上に体が**痩せすぎたり、筋肉や脂肪が衰えていく状態**のことを指します。

体の代謝のバランスは多くの臓器間の連携により保たれています。がんが進行するとその連携が乱れて代謝のバランスが崩れ、「がん悪液質」になります。この原因の一つとして知られているのが**炎症性サイトカインの過剰産生**です。がん細胞と周囲の非がん細胞の相互作用により作り出された炎症性サイトカインは、**慢性的な炎症**を起こし、多くの臓器で異常を引き起こすと考えられています（図2）。

健康な状態



がん悪液質の状態

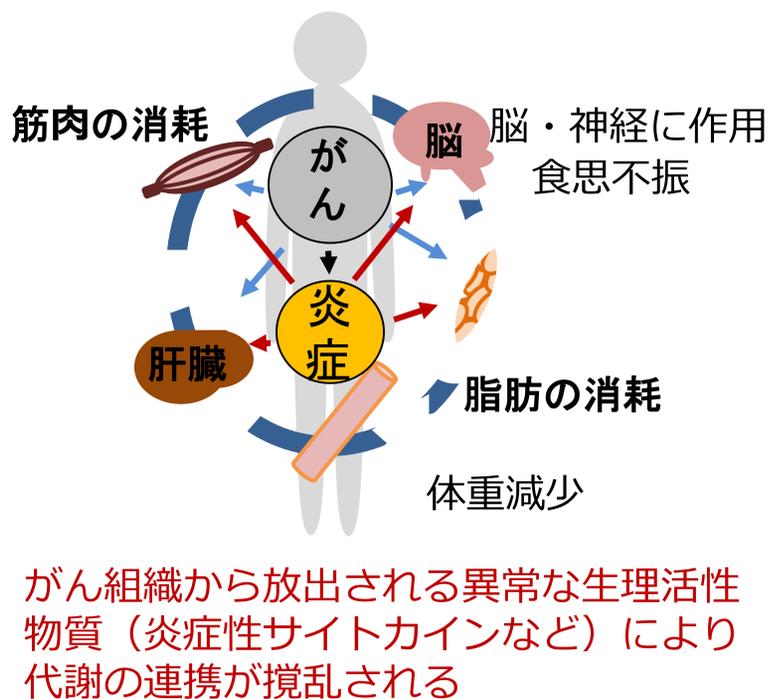


図2. 「がん悪液質」では臓器間の連携が攪乱される

炎症が「がん悪液質」と関係することは分かってきましたが、炎症を抑えただけでは「がん悪液質」は治らないため、「がん悪液質」の原因は他にもあると考えられます。

分子病態学部では、がん悪液質の病態を発症する「がん悪液質モデルマウス」を使って「**がん悪液質**」の仕組みを明らかにすることにより、**その予防法・治療法の確立、および早期診断法の開発**を目指しています。

「がん悪液質」の予防や治療ができれば、患者さんの生活の質が改善されるだけでなく、抗がん薬治療の選択肢が広がる可能性が期待されます。