

# 愛知県がんセンター研究所

## 腫瘍制御学分野



# 研究所って何をしてるの？

病院は、  
患者さんを診断・治療する機関



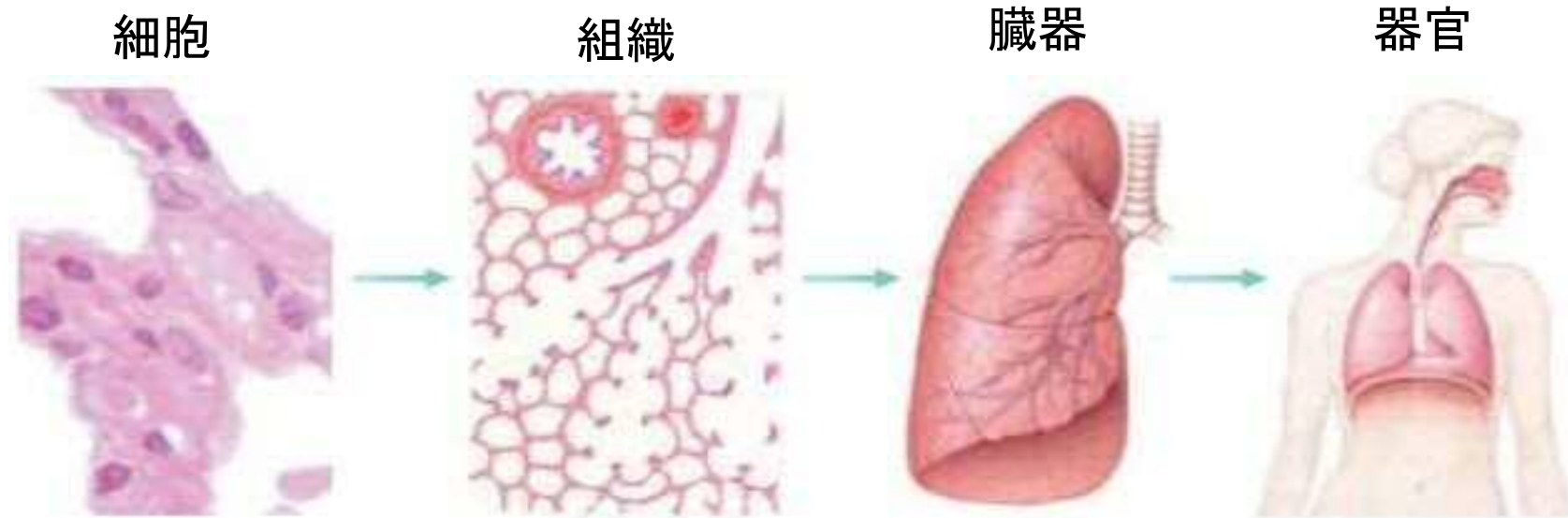
相互協力  情報交換

研究所は、  
患者さんにより良い治療法  
を提案できるように病気の本  
体解明を行う機関



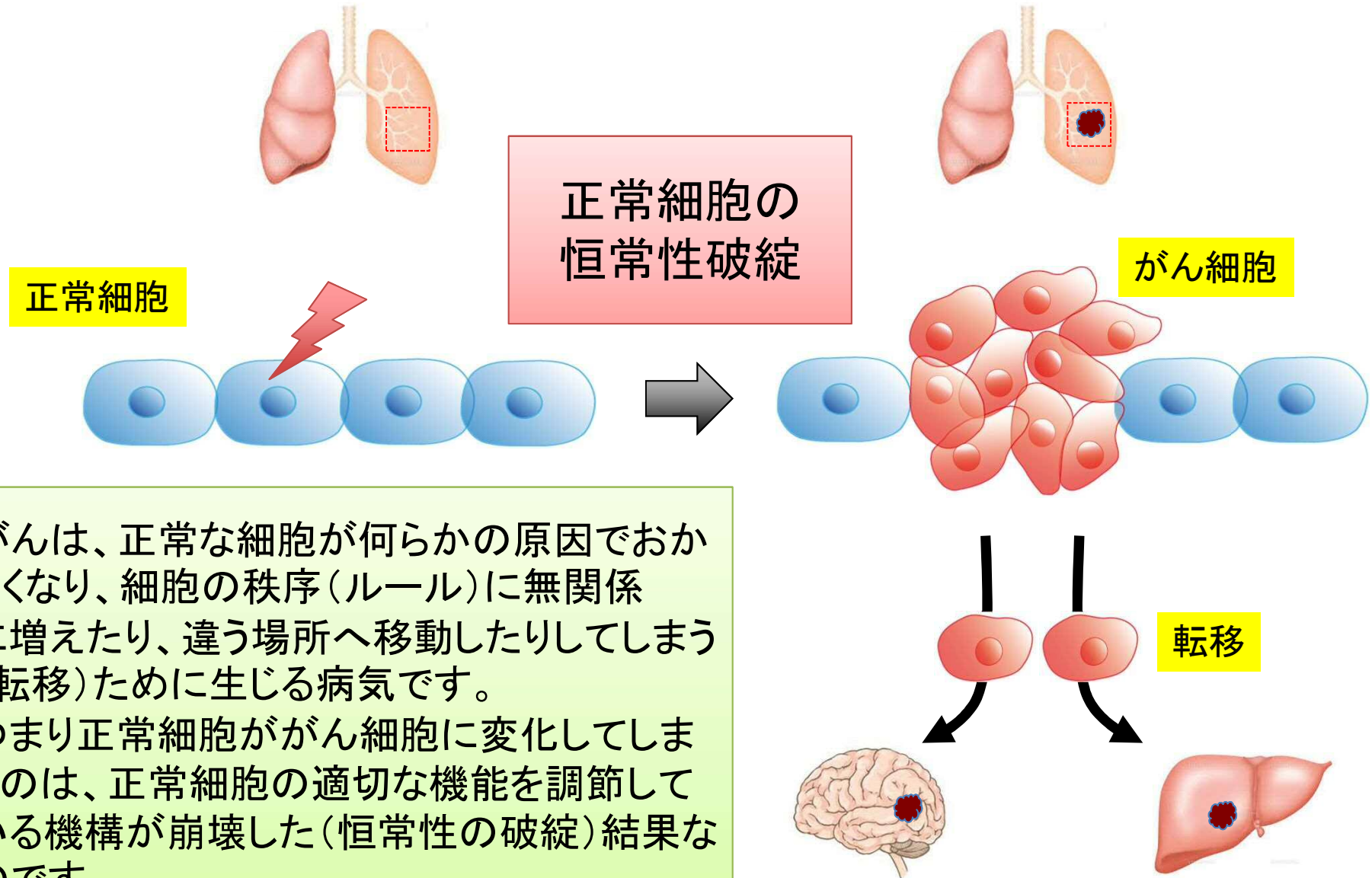
がんとは、どのような病気なのでしょうか？なぜ、がんが発症するのでしょうか？  
この疑問を解き明かし、新たな治療・予防法を提供することが研究所の使命です。

# 私たちの体を形づくる仕組み



私たちの体は、200種類、約60兆個の細胞からできています。細胞の世界にはきちんとした秩序(ルール)が存在し、適切な場所に適切な細胞が、適切な数だけ存在することで、秩序立った組織さらには臓器を形づくっています。このように、細胞が秩序にしたがって配置され、機能することが私たちが健康に生活する上で非常に重要なのです。

# がんはどのような病気なのか？



がんは、正常な細胞が何らかの原因でおかしくなり、細胞の秩序(ルール)に無関係に増えたり、違う場所へ移動したりしてしまう(転移)ために生じる病気です。

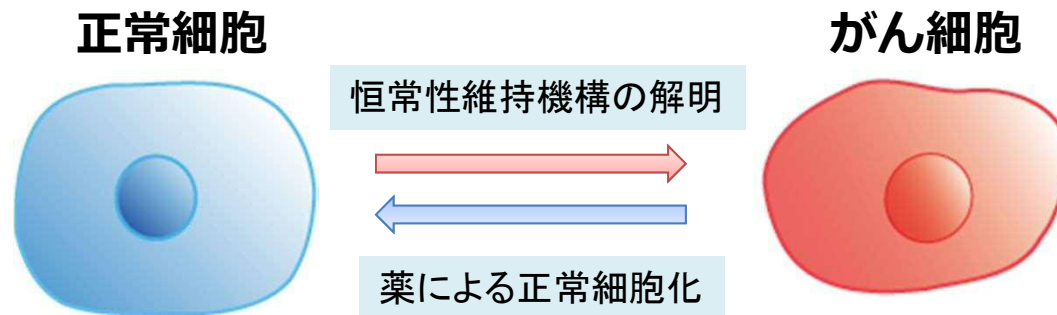
つまり正常細胞ががん細胞に変化してしまうのは、正常細胞の適切な機能を調節している機構が崩壊した(恒常性の破綻)結果なのです。

# 当分野の研究テーマ

私たちの研究室では、がんを細胞の恒常性維持メカニズムの破綻として捉え、正常細胞のどこがおかしくなるとがん細胞へと変化してしまうのか？について

## シグナル伝達

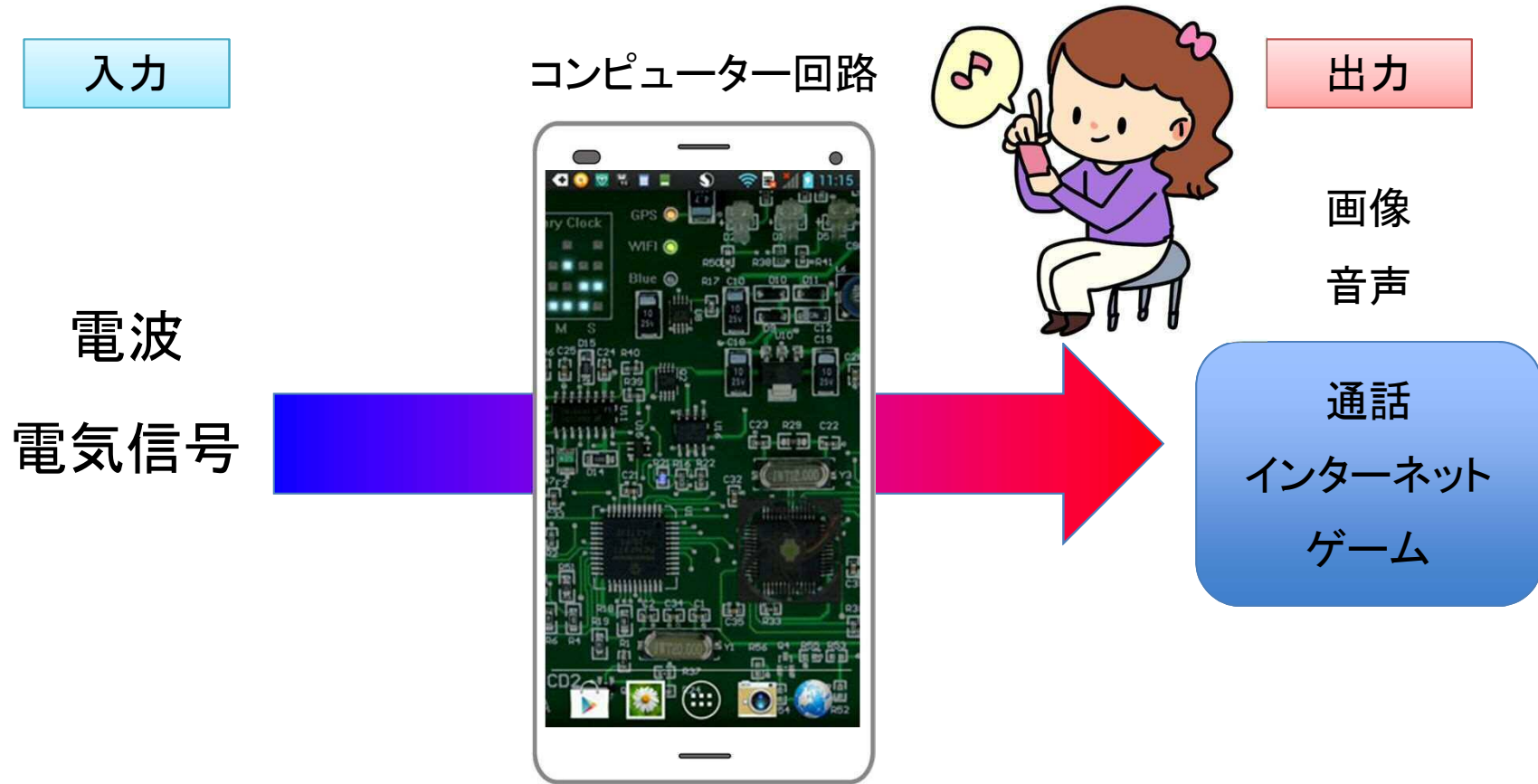
の観点から明らかにしようとしています。また、薬剤などによる修復により、がん細胞を正常細胞へ近い状態に導く治療戦略を探求しています。



### 主要研究テーマ

- 1) 細胞外膜小胞エクソソームの「量」と「質」を制御するメカニズムの解明
- 2) 脂質ラフトによるシグナル分子の空間的制御
- 3) microRNAによるシグナル分子の発現制御

# シグナル伝達って何？



電子機器の中を見たことがありますか？中には複雑な電子回路が組みられています。電子回路がきちんと組み立てられているおかげで、私たちは機械を使うことができます。回路がおかしくなるとどうでしょうか？その機械は壊れてしまい、修理が必要となります。

# シグナル伝達経路の異常とがん

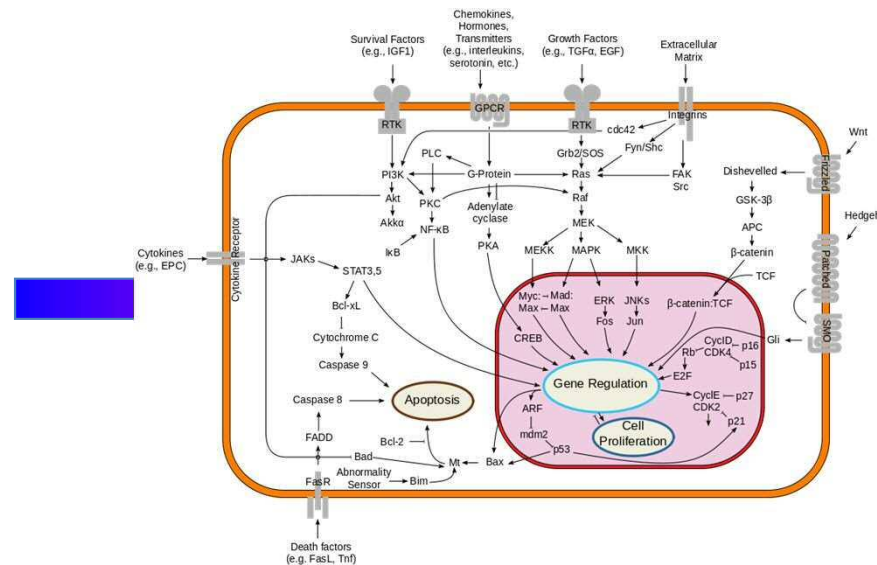
刺激  
(入力)

液性因子  
(成長因子、  
ホルモンなど)

薬物刺激

機械刺激

## シグナル伝達経路



応答  
(出力)

正常回路による  
正常な機能

回路異常による  
異常な機能

実は、私たちの体を作っている細胞一つ一つの中にも、このような回路が存在しています。この細胞内の回路のことを、**シグナル(情報)伝達経路**と言います。電子機器とは異なり、細胞内では主に様々なタンパク質がこの回路を作っています。この回路が正常にはたっている場合は問題ありませんが、回路に異常が生じると、がん細胞へと変化してしまう場合があります。

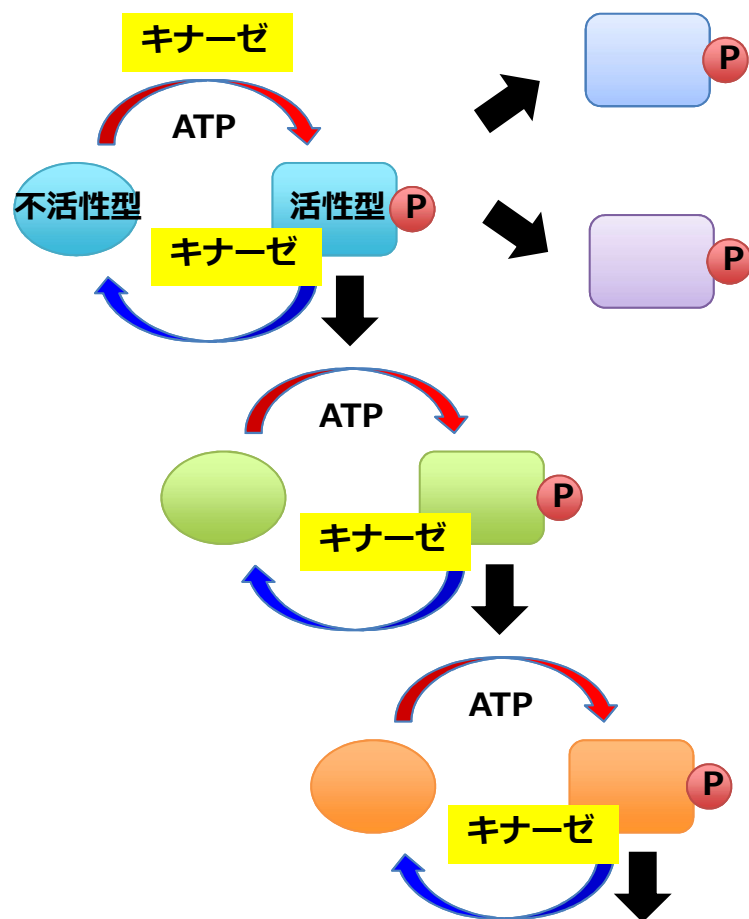
# 細胞内シグナル伝達経路

細胞内のシグナル伝達は、電気信号ではなく細胞内に存在するタンパク質にP:リン酸をつける連鎖反応によって行われています。このリン酸を付ける働きをする酵素をリン酸化酵素(キナーゼ)と呼びます。

最初に発見されたキナーゼである

Src (サーク)

はシグナル伝達に非常に重要な分子である。がんではこのSrcの量の増加や、過剰な活性化がみられ、シグナル伝達の異常が誘発されていることが知られている。



## がん遺伝子Src

様々な基質をリン酸化するキナーゼ

量の増加

過剰な活性化

シグナル伝達の異常を誘発し、がんに関与



# がん遺伝子産物 Src (サーク) とがん

正常細胞からがん細胞へと変化する過程、またがん細胞がより悪性度を増し転移する能力を獲得する過程において、Src(サーク)の量や機能が高くなることがわかっています。

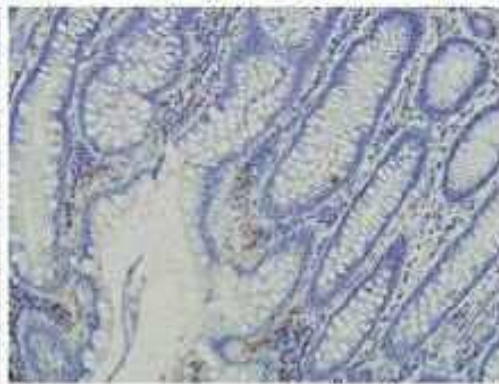


大腸・乳・肺・前立腺・膀胱・膵臓がんの約50%で、Src経路の活性化がみられます。

大腸がん組織



大腸正常組織



我々は、このSrcの機能およびシグナル伝達経路を解明することで、がん細胞の急所となる部分を見出そうとしています。

\* 茶色の部分が**活性化型Src**を示す。

# がんにおけるシグナル伝達研究の意義

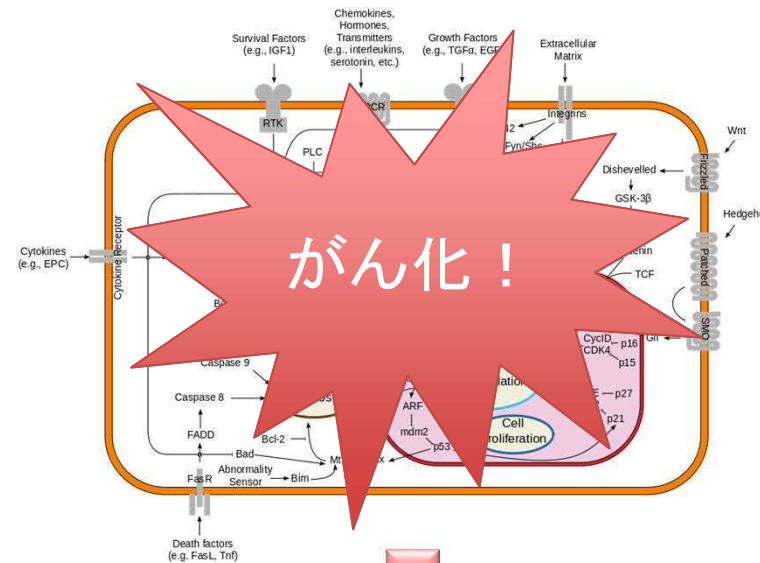
## 電子回路



仕組みを全て把握している

修理可能

## 細胞内情報伝達回路(シグナル経路)



仕組みを全て把握できていない

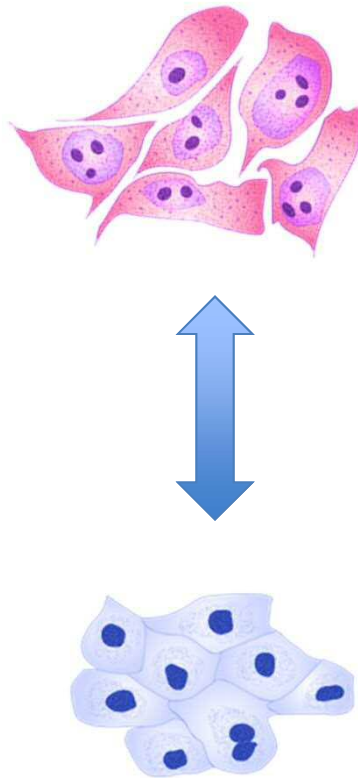
治療困難・不可能

電子回路はヒトが考えて組み上げたものです。つまり仕組みを全て把握しているため、壊れても故障箇所を特定し修理することがことができます。しかし、細胞のシグナル経路はまだ一部しか解明されていません。これではがんでは「どこ」が「どのようにおかしい」のかが分からず、治療が困難となります。シグナル伝達研究は、この経路を明らかにする研究であり、未来のがん治療において非常に重要な研究分野なのです。

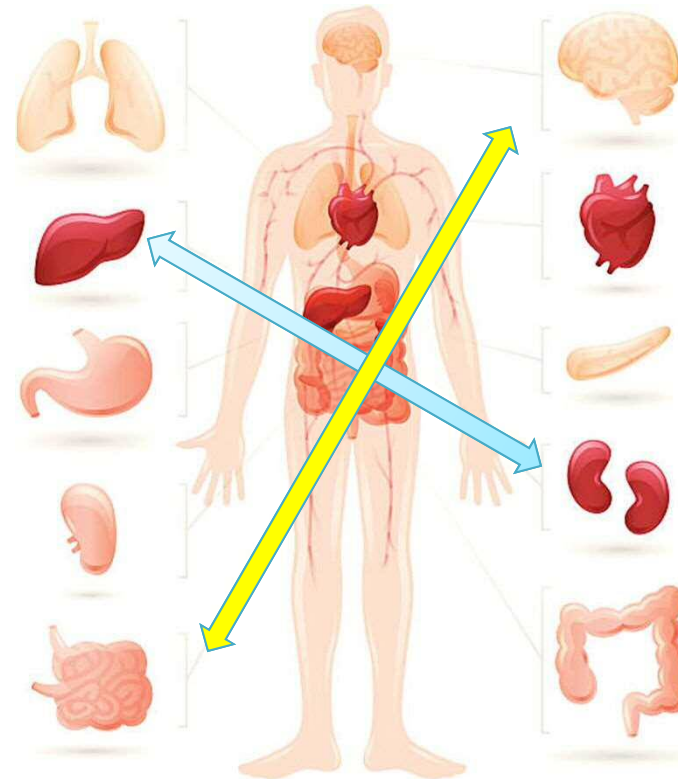
# 細胞の中と外に存在するシグナル（情報）伝達

シグナル（情報）伝達は細胞の中だけではなく、近くや遠くの細胞間、さらには臓器間でも行われています。この細胞外のシグナル伝達は様々な方法で行われていますが、中でも近年注目されているのが**エクソソーム**です！

細胞間の情報伝達

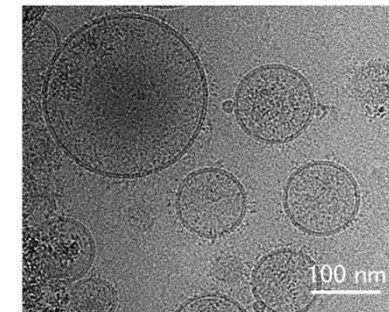
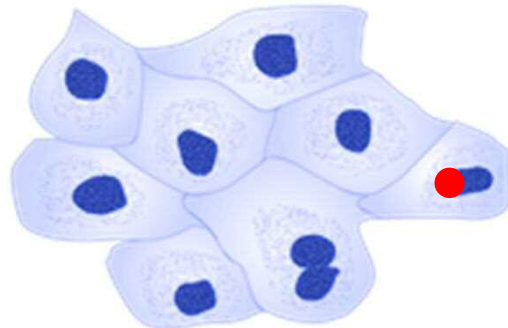
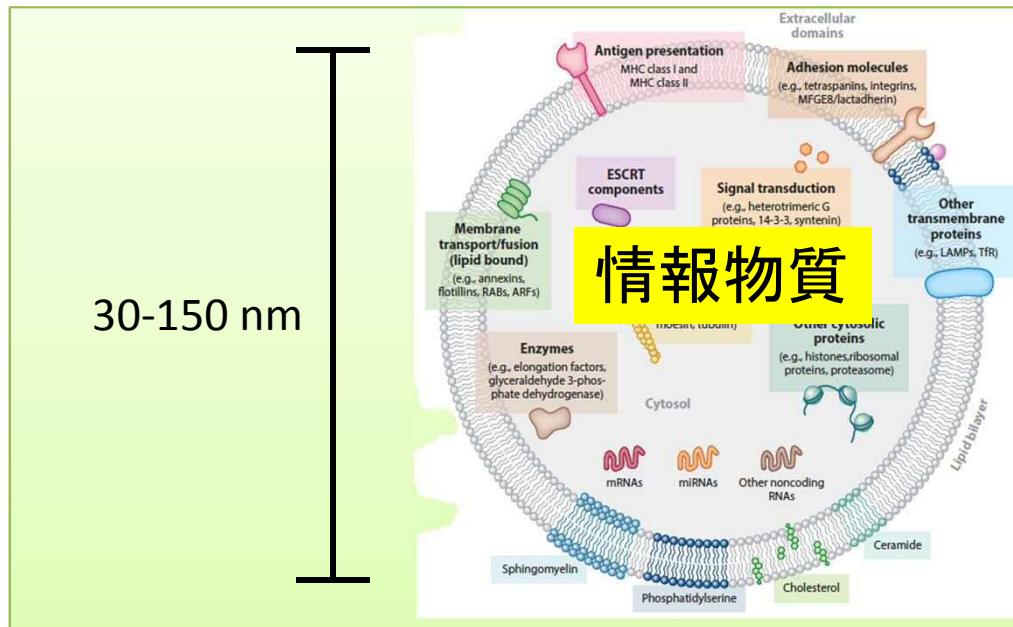


臓器間の情報伝達



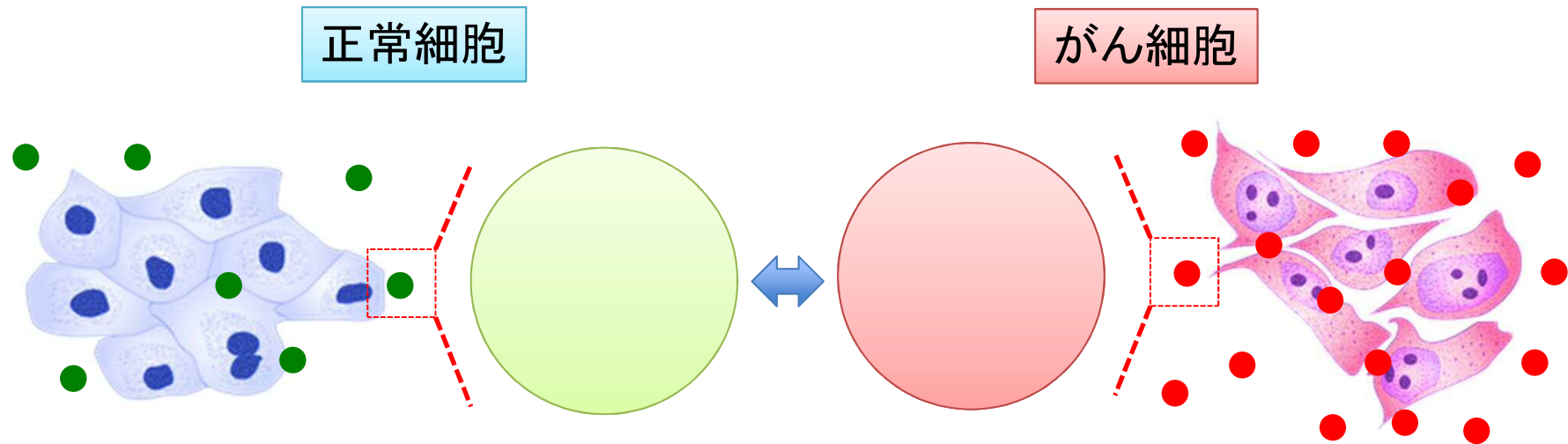
# エクソソームって何？

エクソソームとは、細胞が外に出す30-150ナノメートル(1mmの1万分の1)サイズの小さなカプセルのことです。中には**様々な情報物質**が詰まっており、エクソソームを受け取った細胞はその情報分子に影響を受けて様々な反応を示します。



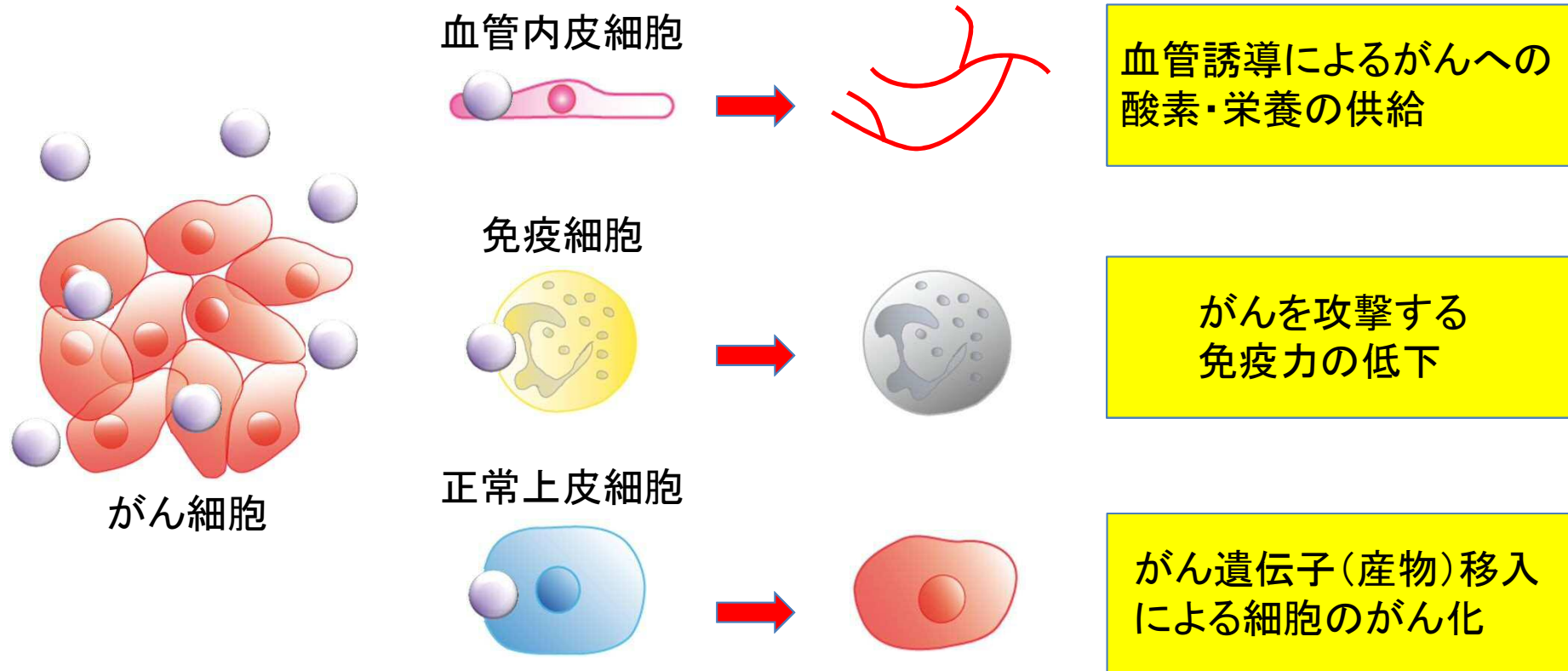
コスモバイオHPより転記

# 正常細胞から出るエクソソームと がん細胞から出るエクソソームって何か違うの？



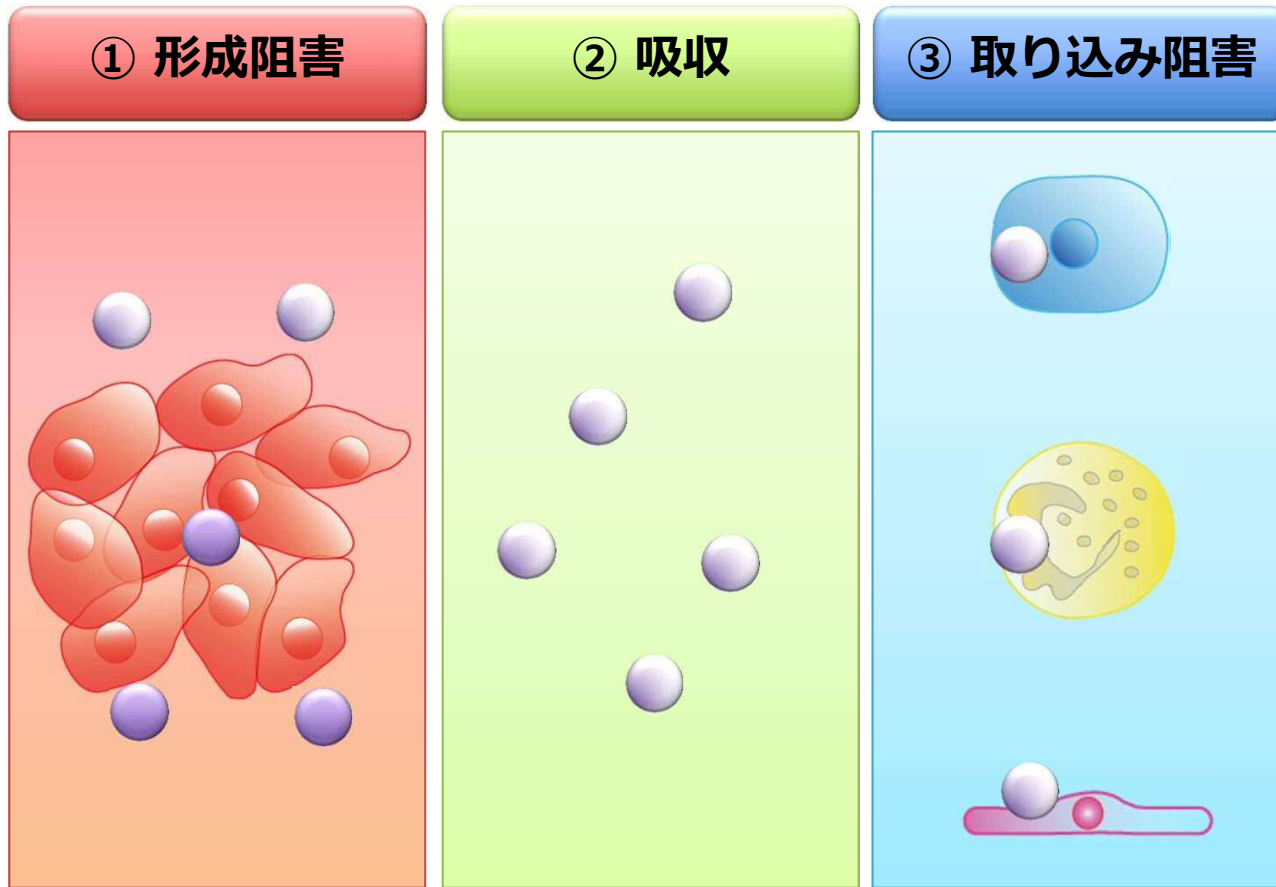
正常細胞もがん細胞もどちらもエクソソームを作ります。しかし、その中身の情報物質は大きく違うことがわかっています。がん細胞からつくられるエクソソーム内には、**がん細胞自身が生きたり、増えたり、移動(転移)したりするのに重要な情報物質**が数多く詰まっているのです。また、がん細胞は正常細胞に比べて数多くのエクソソームを出していることが明らかとなっています。つまり、がん細胞はエクソソームの「量」と「質」を変化させることで、自身が支配する範囲を拡大する環境を整えているのです。

# エクソソームとがんとの関連



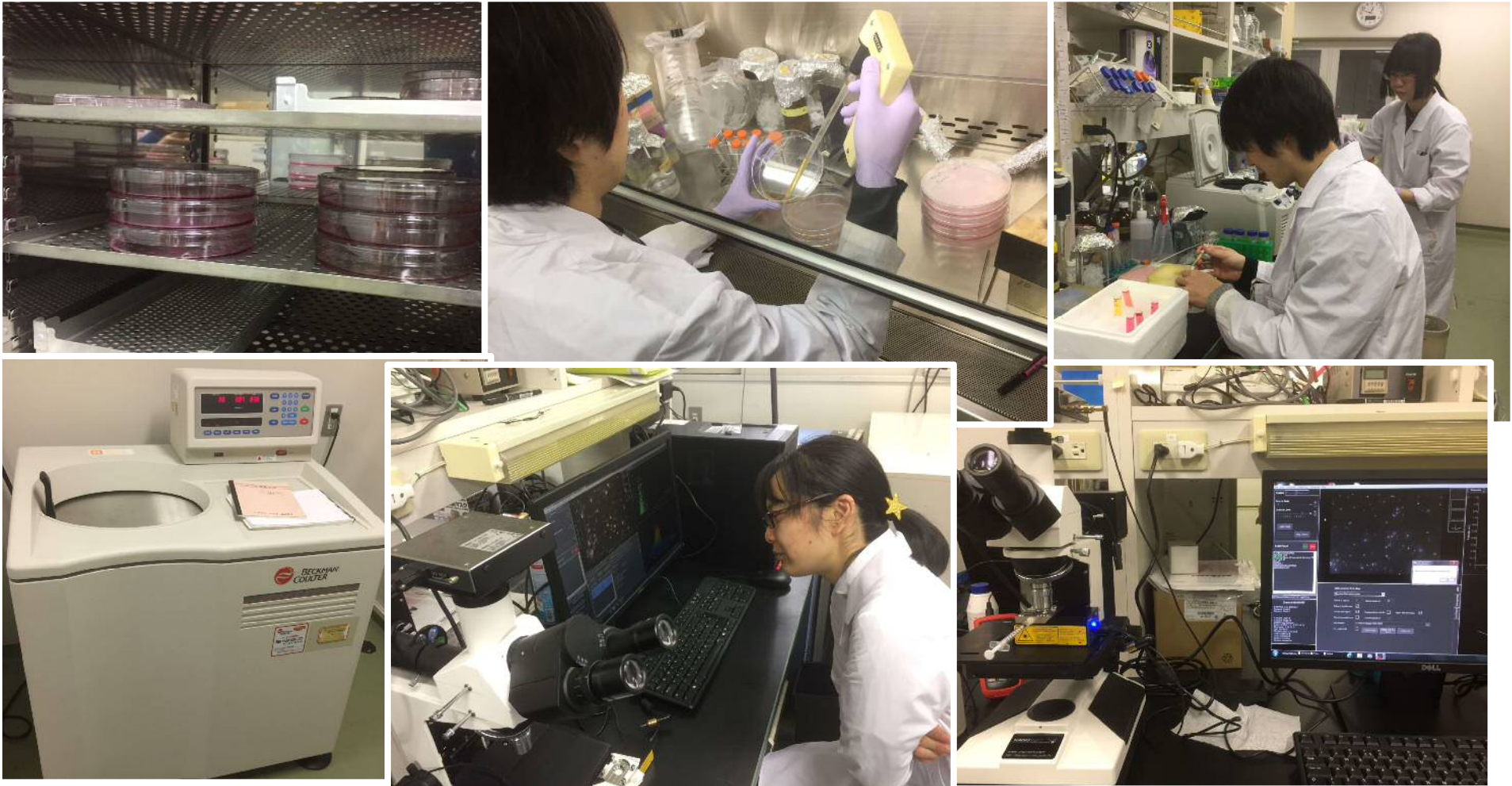
がん細胞が作るエクソソームは、血管の細胞に働きかけ酸素や栄養を確保するため新たな血管を引き込んだり、がん細胞を攻撃する免疫細胞に攻撃をやめさせたりする作用を持つことがわかっています。また、がん化に直接関連する情報を送り込むことで、正常細胞をがん細胞へと変化させることも報告されています。このように、がん細胞のエクソソームは自身が成長するのに有利な環境をつくるために、エクソソームを利用しているのです。

# エクソソームを狙った新たながん治療



がん細胞が出すエクソソームを抑えることで、がん治療する可能性が期待されます。①エクソソームの形成を阻害する、②血液中のエクソソームを取り除く、③目的の細胞へ取り込まれないようにする、といった3つのステップが治療の標的になると考えられます。私たちの研究グループは現在、がん細胞のエクソソーム形成を抑制する方法を探索しています。

# エクソソーム制御法の解明に向けた挑戦



現在のところ、エクソソームが作られる詳しい仕組みはわかっていません。私たちのグループでは、エクソソームが作られる仕組みを明らかにすることで、新たながんの治療標的を見出そうと日々努力を重ねています。