

平成 29 年 8 月 1 日 (火)
愛知県がんセンター運用部経営戦略室
担当 かわつ ふかや 川津・深谷
電話 052-762-6111(代表) 内線 2520・2521
愛知県病院事業庁管理課総務グループ
担当 ありかわ かわかみ 有川・河上 内線 5154・5153
電話 052-954-6306(ダイヤルイン)

愛知県がんセンター研究所

大腸がんが薬剤抵抗性を獲得する新しいメカニズムの発見 ～がん細胞は周囲の正常細胞を積極的に利用して耐えている～

キーポイント

- ・がんが治療薬に対して抵抗性を獲得することは、がん治療の大きな課題になっている。
- ・大腸がんの mTOR 阻害薬(分子標的治療薬の一種)に対する抵抗性には、がん細胞だけでなく近隣の正常細胞に薬が与える影響も関与すること、それらの影響を抑制する別の分子標的治療薬を併用することで、大腸がんの周辺組織への浸潤を阻止できることを示した。
- ・がんの薬剤抵抗性を克服する上で、がん細胞周辺の正常細胞を標的とした戦略の可能性が示唆された。

近年のがん分子標的治療薬の開発にともない、一部の白血病などでは症状が消えて腫瘍細胞が検出できないくらい減少すること(寛解といいます)も夢ではなくなっていますが、大腸がんや肺がんをはじめとする固形がんでは、分子標的治療薬による治療の初期には効果が認められても、がんがいずれその薬に対する抵抗性を獲得して効かなくなることが知られています。

がん細胞がこの薬剤抵抗性を獲得するメカニズムについては、主にがんの細胞株を用いた培養皿上での研究で明らかにされてきましたが、実際に生体内でがんがどのように抵抗性を獲得するかについてはよく分かっていませんでした。一方、がん細胞は、周囲の様々な正常細胞を巧みに利用して、がん細胞にとって居心地の良い環境(がん微小環境といいます)を作り出していることが分かってきています。本研究では、大腸がんを自然発症する遺伝子改変マウスを用いて、大腸がんが mTOR 阻害薬と呼ばれる分子標的治療薬に対して治療抵抗性を獲得する際に、がん微小環境中の正常細胞を利用していることを発見しました。この正常細胞の働きを抑えると治療抵抗性を回避することができたことから、がん微小環境は、大腸がんの薬剤抵抗性を克服するための重要な標的となることが示唆されました。

本研究は、愛知県がんセンター研究所・分子病態学部と京都大学医学研究科・遺伝薬理学ユニットの共同研究として行われました。研究論文はがん研究専門誌 *Oncogene* に平成 29 年 8 月 1 日(日本時間)にオンライン版で公開されました。

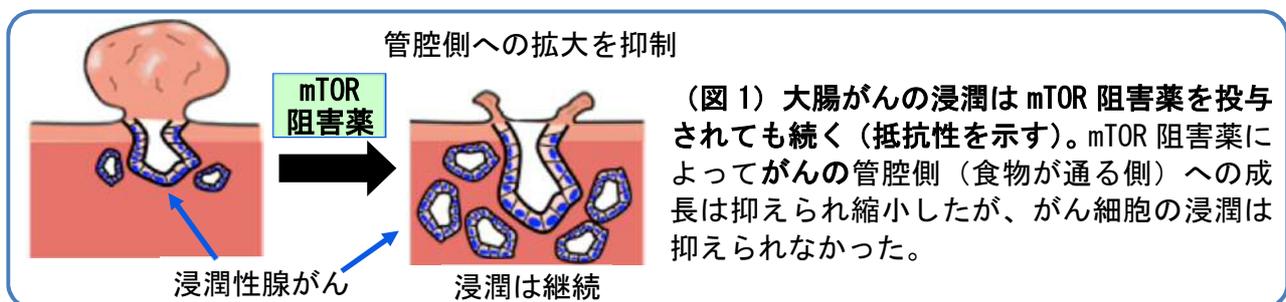
【1】研究の背景

慢性骨髄性白血病など一部のがんでは、分子標的治療薬の登場により劇的な治療効果が得られています。一方で大腸がんをはじめとする固形がんの場合は、分子標的治療薬の投与によって一時的な治療効果が認められても、時間とともに治療効果が認められなくなる、すなわち治療抵抗性を獲得してしまうことがほとんどです。この治療抵抗性を克服することは、今日のがん研究において喫緊の課題の一つになっています。がん細胞が分子標的治療薬に対抗するメカニズムは、薬が作用する部位の突然変異や薬の細胞外への排出の促進などが知られていますが、それらの研究は主として培養皿上のがん細胞を用いて行われており、生体レベルで詳細に検証された研究は極めて少ない状況にありました。一方、生体内では、がん細胞は周辺の正常細胞と共存するだけでなく、それらを上手く利用して増殖したり浸潤（周辺組織への侵入）したりすることが分かっており、そのような環境をがん微小環境と言います。大腸がん細胞が生体内で分子標的治療薬に対する薬剤抵抗性を獲得する際に、このがん微小環境がどのような役割を果たすかについては、これまでよく分かっていませんでした。

【2】研究内容

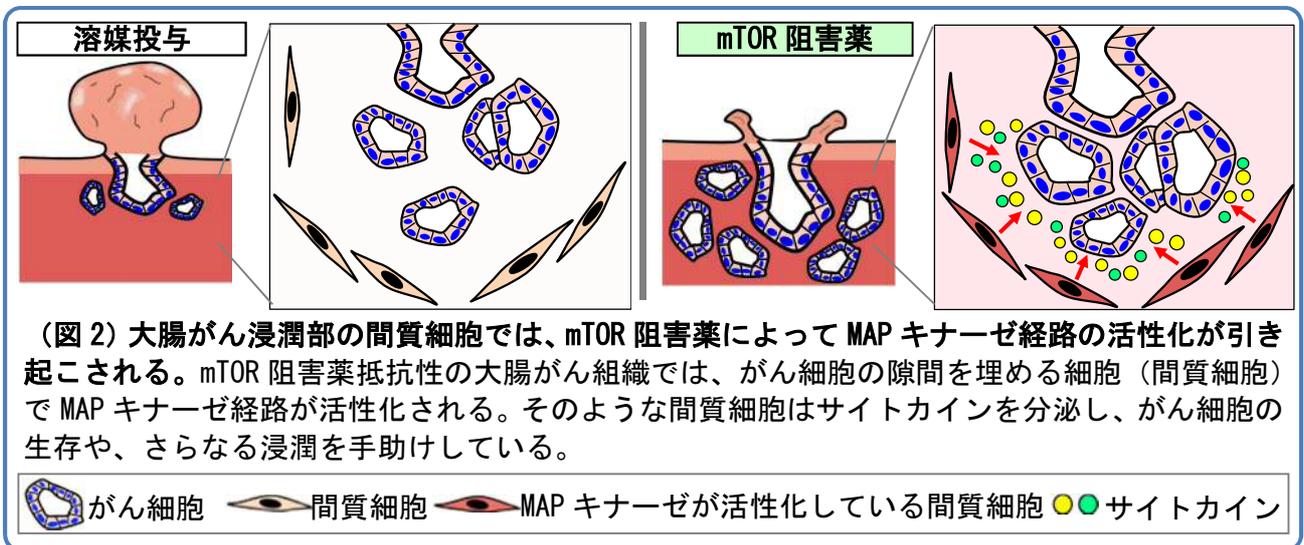
浸潤部の大腸がんは mTOR 阻害薬に対して抵抗性を示し、その際に周辺の正常細胞の力を利用して
いることを明らかにしました。

浸潤性の大腸がんを自然発症するマウス(用語解説 1 参照)に、腎がんや乳がんの臨床で既に使用されている分子標的治療薬である mTOR 阻害薬(用語解説 2 参照)を投与して、大腸がんの成長や浸潤に対する効果を検証しました。mTOR 阻害薬を投与したマウスでは、管腔（食物が通る内腔）側へのがんの成長が抑えられ大腸がんは縮小しましたが、がん細胞の浸潤は抑えられませんでした (図 1)。この結果から、管腔側と浸潤部という、がんが生育する環境の違いが mTOR 阻害薬に対する抵抗性に関与している可能性が示されました。

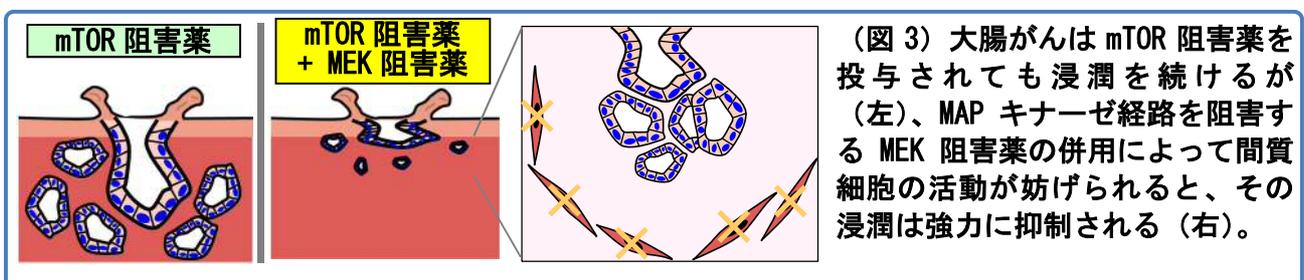


一方、mTOR 阻害薬に抵抗性を示す浸潤部では、がん細胞周辺の間質細胞(用語解説 3 参照)において MAP キナーゼ経路と呼ばれる増殖シグナル経路が活性化していました(図 2 左)。この MAP キナーゼ経路の活性化は mTOR 阻害薬によるフィードバック作用(用語解説 4 参照)によって引き起こされ

ており、その結果、間質細胞は様々なサイトカイン(用語解説 5 参照)を発現するようになります。これらサイトカインなどのおかげで浸潤部のがん細胞は mTOR 阻害薬に抵抗し、活動を続けると考えられます(図 2 右)。



そこで、浸潤部周辺の間質細胞で活性化している MAP キナーゼ経路を抑制する分子標的治療薬 (MEK 阻害薬) (用語解説 6 参照) を mTOR 阻害薬と一緒に投与したところ、浸潤性のがんの活動を抑制することができました (図 3)。



【3】 今後の展望

本研究では、mTOR 阻害薬と MEK 阻害薬の併用によって大腸がんの浸潤を強力に抑制できることを示し、分子標的治療薬に対する治療抵抗性を克服する上で、がん微小環境中の間質細胞が標的となりうることを明らかにすることができました。一方で、併用する薬剤の用量によっては肝臓など正常組織へのダメージが強くなる傾向も認められ、当然のことながら併用においては投与方法や用量を慎重に決定する必要があります。今回発見した間質における MAP キナーゼ経路の活性化以外にも、分子標的治療薬あるいは通常の化学療法薬によって、がん微小環境内の間質細胞で様々な変化が起きていると考えられ、そのような変化を分子レベルで明らかにすることで、治療抵抗性を克服するための新たな戦略が見つかることが期待されます。

【4】用語解説

1 浸潤性大腸がんモデルマウス

ヒトの大腸がんのおよそ 80%に変異がある APC 遺伝子を遺伝子組換え技術により欠損させたマウスは、腸管に良性の腺腫を発症し、さらにヒト大腸がんの約 40%に変異が認められる SMAD4 遺伝子も欠損させたマウスは悪性（浸潤性）の腺がんを多数形成します。ヒトの大腸がんの悪性化を模倣できることから、大腸がんの悪性化モデルとして用いられています。

2 mTOR 阻害薬

細胞の成長やタンパク合成を制御する mTOR というタンパクの機能を特異的に阻害する分子標的治療薬の総称。mTOR は様々な種類のがんで活性化していることが知られており、進行性の腎がんや乳がんですでに使用されています。

3 間質細胞

臓器・組織内の隙間（結合組織といいます）に存在する、線維芽細胞、血管細胞、免疫細胞など種々の細胞の総称。

4 フィードバック作用

元々はある系の出力結果を入力側に戻す操作のことで、ここでは mTOR が過剰に活性化しないように、活性化された mTOR がシグナル経路の上流分子などに働きかけてシグナルを抑制しようとする負の作用（ネガティブ・フィードバック、あるいは負のフィードバック）のことを指します。mTOR 阻害薬投与によってこの制御が無くなると mTOR によって抑制されていた分子が活性化されます。

5 サイトカイン

主に免疫系の細胞から分泌される生理活性物質（タンパク）の総称で、インターロイキン、インターフェロン、ケモカインなどが含まれます。免疫系の調節、炎症反応、細胞の増殖・分化などに関与します。

6 MEK 阻害薬

細胞増殖や分化を引き起こす MAP キナーゼ経路を構成するシグナル伝達タンパク MEK を阻害する分子標的治療薬。本研究で用いた MEK 阻害薬は、日本で開発されたトラメチニブ trametinib（商品

名メキニスト mekinist) という薬で、すでに一部の悪性黒色腫 (メラノーマ) の治療に臨床で用いられています。

【5】掲載論文

■ 題名: Tumor microenvironment confers mTOR inhibitor resistance in invasive intestinal adenocarcinoma

「がん微小環境は浸潤性大腸がん に mTOR 阻害薬 に対する抵抗性を与える」

■ 著者名: 藤下晃章 (分子病態学部・筆頭著者)、小島康 (分子病態学部)、梶野リエ (分子病態学部)、武藤誠 (京都大学医学研究科・遺伝薬理学ユニット)、青木正博 (分子病態学部・責任著者)

■ 掲載誌: Oncogene (2017 年 8 月 1 日にオンライン先行公開)

【6】本研究に関する問合せ先

〒464-8681

愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1

愛知県がんセンター研究所 分子病態学部 青木正博

TEL: 052-762-6111 (内線 7050)

E-mail: msaoki@aichi-cc.jp