



デスモイド腫瘍の発症メカニズムが明らかに

デスモイド腫瘍を発症する動物モデル作成に成功、治療法開発に光明

ハイライト

- 希少疾患「デスモイド腫瘍」の発生過程が明らかに
- TGF- β 経路の活性化がデスモイド腫瘍の進展に関与することを発見
- 研究が困難な希少疾患の動物モデル開発に成功、今後の研究・開発に光明

- ◆ デスモイド腫瘍はデスモイド型線維腫症とも呼ばれ、四肢や体幹などの軟部組織にできるたいへん稀な腫瘍です。年間 100 万人あたり 2-6 人ほど発症する希少疾患で、日本においては年間 100~300 人程度発症すると推計されます。
- ◆ 一方、デスモイド腫瘍の発生メカニズムについてはほとんど解っていません。デスモイド腫瘍のほとんどで β -カテニンという遺伝子に変異があることが分かっていますが、この遺伝子の変異がどのようにデスモイド腫瘍を発生させるかは不明でした。
- ◆ 愛知県がんセンターの青木正博副所長兼分野長と藤下晃章主任研究員、名古屋大学の西田佳弘病院教授、榎本篤教授らを中心とする研究グループは、デスモイド腫瘍の発生メカニズムを明らかにするための動物モデルの開発に成功しました。
- ◆ ヒトの身体では皮膚や筋肉、神経などの構造維持や修復に「線維芽細胞」と呼ばれる細胞が重要な働きをしています。同グループはデスモイド腫瘍の発生母体となる細胞を探索する中で、マウスの「線維芽細胞」に β -カテニンの変異を誘発する操作をしたところ、デスモイド腫瘍患者とよく似た腫瘍が生じることを確認しました。
- ◆ このマウスモデルの解析から、TGF- β という細胞外シグナル物質が CSRP2 という分子を介して腫瘍細胞を活発にしてデスモイド腫瘍を拡大させ、反対にこのシグナルを遮断するとデスモイド腫瘍が抑えられることを見出しました。
- ◆ 希少疾患は治療法の開発研究を行うための十分な試料や情報が得にくいことから、患者やその家族は様々な課題に直面します。今回の研究成果は、希少疾患であるデスモイド腫瘍の発症メカニズム研究、治療標的候補の基盤になるだけでなく、治療薬候補のスクリーニングや検証にも大きく貢献することが期待されます。
- ◆ 本研究成果は、2023 年 12 月 1 日、日本癌学会誌 Cancer Science に公開されました。

研究の背景

▼デスモイド腫瘍はデスモイド型線維腫症としても知られている、四肢や体感の皮下、お腹の中などに生じることが多い局所浸潤性の軟部組織腫瘍です。年間 100 万人あたり 2-6 人ほどと発症する希少疾患で¹⁾、日本においては年間 100~200 人程度が発症すると推計されます。

▼デスモイド腫瘍は転移をすることはありませんが、浸潤して広がる能力が高いため、腫瘍が成長するに伴い周辺の組織や臓器を巻き込むことで生命に関わる重篤な障害を引き起こしたり、身体活動を阻害したりする可能性があります。一方でこの腫瘍は、手術で取り除いても再発する可能性が高いことが知られており、治療においては慎重に対応することが必要です²⁾。

▼希少疾患に共通する問題として、デスモイド腫瘍についても発症機序の解明や治療薬の開発が遅れる、臨床試験を行うために必要な症例数を集めにくいといった様々な課題があります。

▼デスモイド腫瘍には、家族性大腸腺腫症という遺伝性疾患に伴って発症する場合と散発性に発症する場合がありますが、後者のデスモイド腫瘍については信頼できる動物モデルが確立されておらず、研究が遅れている一因となっています。

研究内容と成果

▼本研究では、デスモイド腫瘍の発症メカニズムを明らかにして治療標的を見つけるため、デスモイド腫瘍のマウスモデルを開発することを目指しました。

▼ほとんどのデスモイド腫瘍では、 β -カテニンタンパクを作る、CTNNB1 と呼ばれる遺伝子の変異が見つまっていることから、この遺伝子がデスモイド腫瘍の発症に関わると考えられていますが、これまでの研究では決定的な証拠が得られていませんでした。そこで組織の構造維持や修復に重要な線維芽細胞と呼ばれる細胞に CTNNB1 遺伝子の変異を誘発できるような遺伝子改変マウスを作成しました (図 1)。

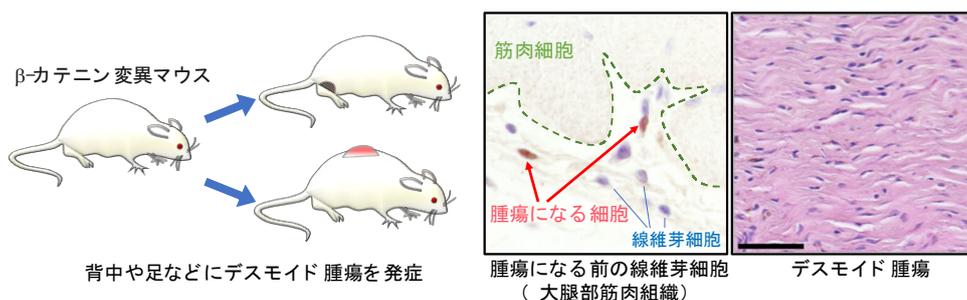


図 1. β -カテニン (CTNNB1) 変異を利用したデスモイドマウスモデルの作成

▼大腿部や背中にある線維芽細胞で CTNNB1 遺伝子の変異を誘発すると、ヒトのデスモイド腫瘍によく似た線維性の腫瘍が形成されました (図 1)。より詳しく解析を進めたところ、線維芽細胞に分化する前の間葉系幹細胞のような特徴を持った細胞が増殖し、成熟した線維芽細胞様の細胞へ成長していることがわかりました (図 2)。このことから、 β -カテニンの変異が、間葉系幹細胞の特徴を持つ細胞を増殖させデスモイド腫瘍を形成することを明らかにしました。

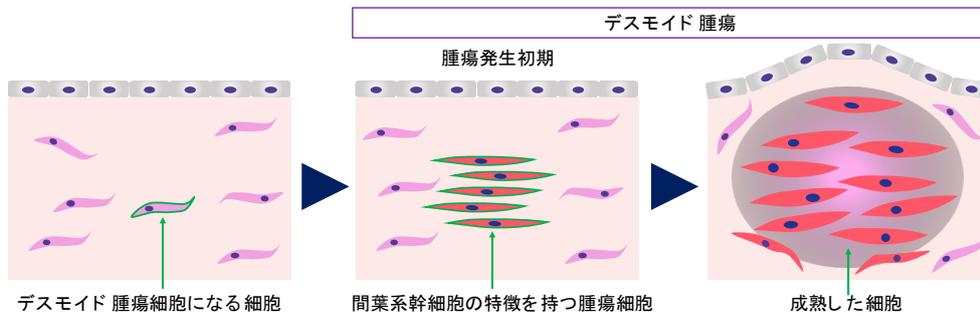


図 2. デスモイド腫瘍の発生過程

▼また、このマウスのデスモイド腫瘍では TGF-β という線維芽細胞を増殖させる刺激が強く入っていることが分かりました。そこで、この刺激を伝達する経路を遮断したマウスを作成したところ、デスモイド腫瘍の形成が抑制されました。

▼次世代シーケンサーと質量分析装置を用いて mRNA とタンパクの発現をさらに詳しく調べた結果、TGF-β による刺激はデスモイド腫瘍細胞で CSRP2 という遺伝子の発現を引き起こしていることが分かりました。反対に、CSRP2 の発現を抑制させたところ細胞増殖が阻害され、デスモイド腫瘍細胞の成長に関連するコラーゲンなどの遺伝子の発現も抑制されました。このことからデスモイド腫瘍は TGF-β/CSRP2 経路を介して成長していることが分かりました。

▼TGF-β による刺激および CSRP2 の発現はデスモイド腫瘍患者の検体でも観察されたことから、このモデルの疾患モデルとしての妥当性が裏付けられました。

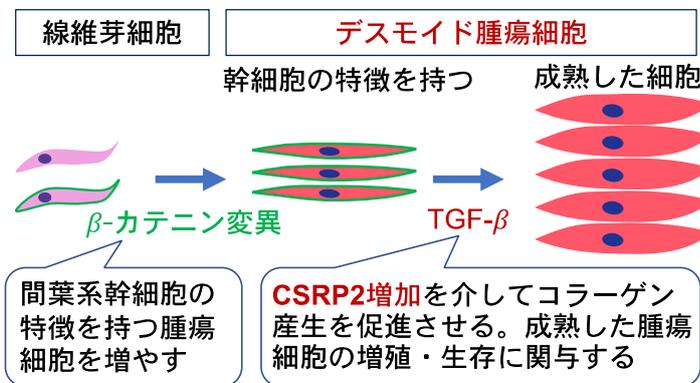


図 3. デスモイド腫瘍の形成メカニズム.

β-カテニン変異は間葉系幹細胞の特徴を持った腫瘍細胞の増殖を促進することでデスモイド腫瘍の発生に関与していました。その後、TGF-β の刺激を受けた腫瘍細胞は、CSRP2 の増加を介してコラーゲン産生などの遺伝子発現を増強させることで成熟した腫瘍組織となることが分かりました。

今後の展望

デスモイド腫瘍を含めて、希少疾患は原因の解明や治療薬の開発が概して困難です。本研究では、動物モデルを使った解析からデスモイド腫瘍の発生メカニズムや治療標的を見出すことができました。現在、海外では TGF-β 経路を標的としたデスモイド腫瘍治療薬の臨床試験が進められており、その結果が期待されます。今後は、このデスモイド腫瘍モデルを用いてさらなる治療標的の同定を目指すとともに、患者にとって大きな問題となる再発率の高さの原因を究明したいと考えています。

研究支援

本研究は日本学術振興会(JP18H02686、JP20K07440、JP17H01585) の支援により実施されました。

用語解説

用語解説 1：軟部組織

筋肉、腱、靭帯、脂肪組織などの結合組織と、血管、神経などの組織。

用語解説 2：結合組織

全身の組織や器官をつなぎ体の構造を維持するための、繊維、基質、および細胞で構成される組織。

用語解説 3：線維芽細胞

体の組織の維持と修復に重要な結合組織を構成する細胞の一種。

用語解説 4：希少疾患

患者数が極めて少ない疾患。各国によって定義が異なる。日本では 5 万人以下でさらに世界的な定義と異なる。

用語解説 5：TGF- β

トランスフォーミング成長因子ベータ。サイトカインと呼ばれる、細胞の成長、分化、アポトーシス (プログラムされた細胞死)、免疫応答、および組織の形成の制御において重要な役割を果たす分泌タンパクの 1 つ。

用語解説 6：次世代シーケンサー

大量の DNA (デオキシリボ核酸) または RNA (リボ核酸) の配列情報を読み取る装置。ここでは遺伝子 (RNA) の発現情報を得るために用いた。

用語解説 7：質量分析装置

分子の質量と電荷に基づいて分離し、分子の組成と構造に関する情報を得る装置。ここではタンパクの発現情報を得るために用いた。

参考文献

- 1) Desmoid Tumor Working Group, Eur J Cancer. 2020 (PMID: 32004793)
- 2)公益社団法人 日本整形外科学会、腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療ガイドライン 2019

掲載論文

【タイトル】 TGF- β signaling promotes desmoid tumor formation via CSRP2 upregulation

【著者】 Yu Li, Teruaki Fujishita*, Emi Mishiro-Sato, Yasushi Kojima, Yanqing Niu, Makoto Mark

Taketo, Yuya Urano, Tomohisa Sakai, Atsushi Enomoto, Yoshihiro Nishida, Masahiro Aoki*

(*共同責任著者)

【掲載誌】Cancer Science

問合せ先

研究に関すること

愛知県がんセンター 研究所 副所長 兼 がん病態生理学分野長 青木正博

〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1

電話: 052-762-6111(内線 7050) E-mail: msaoki@aichi-cc.jp

広報に関すること

愛知県がんセンター 運用部経営戦略課 村上 海太郎

〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1

電話: 052-762-6111(内線 2521) E-mail: k.murakami@aichi-cc.jp