細胞同士が影響し合い良性腫瘍ががん化する仕組みを解明
～細胞同士の協力関係を標的にした新たながん治療への期待～

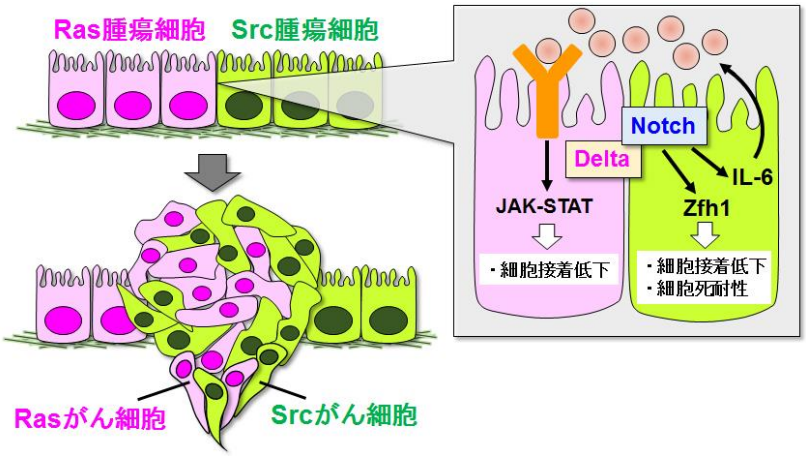
概要

がんは１種類の腫瘍細胞から形成されているわけではなく、異なる変異をもった複数種類の腫瘍細胞から成っています。このようながん組織の状態は、「腫瘍内不均一性[1]」と呼ばれます。腫瘍内不均一性は、浸潤・転移能や抗がん剤抵抗性といったがんの特性に寄与していると考えられていますが、その仕組みはよくわかっていません。

今回、京都大学大学院生命科学研究科 井垣達吏 教授、榎本将人 助教の研究グループは、ショウジョウバエを用いて腫瘍内不均一性によるがんの進展メカニズムを解析する中で、「Ras[2]」あるいは「Src[3]」という異なるがん遺伝子を活性化した良性腫瘍細胞が上皮組織中で隣り合うと、互いが悪性化して浸潤・転移能を獲得する（がん化する）ことを発見しました。さらにそのメカニズムとして、Ras 腫瘍細胞と Src 腫瘍細胞ではそれぞれ Delta リガンドと Notch 受容体という細胞表面のタンパク質の発現量が上昇しており、Delta と Notch が相互作用することで Src 腫瘍細胞内で「Notch シグナル[4]」が活性化することがわかりました。Src 腫瘍細胞内で活性化した Notch シグナルは、転写抑制因子 Zfh1（ヒトでは ZEB1 と呼ばれる）の発現誘導を介して細胞同士を接着させる「E-カドヘリン[5]」や細胞死を誘導する Hid と呼ばれるタンパク質の発現量を低下させ、がん化することがわかりました。さらに、Src 細胞内で活性化した Notch シグナルは IL-6 と呼ばれる炎症性サイトカインを発現誘導し、細胞外に分泌された IL-6 が隣接する Ras 腫瘍細胞の細胞表面の受容体を介して Ras 細胞内の JAK-STAT シグナルを活性化し、その結果 Ras 細胞内でも E-カドヘリンの発現量が低下してがん化することがわかりました。

このように、２種類の良性腫瘍細胞（Ras 細胞と Src 細胞）が近接すると、細胞表面のタンパク質を介して互いに影響を及ぼし合うことでがん化する仕組みがわかりました。 今回明らかになった腫瘍細胞同士の協力関係を標的とすることで、新たながん治療法の開発につながる可能性が期待されます。

本研究成果は、2021 年 7 月 29 日（日本時間）に米科学誌「Developmental Cell」のオンライン版に掲載されました。



１．背景

がんは、細胞内で「がん遺伝子」や「がん抑制遺伝子」に変異が蓄積することで発生します。このことから、がんは１種類の変異細胞が増殖・拡大して形成されると考えられてきました。ところが、近年のゲノム解析技術の進展により、がんは１種類の腫瘍細胞ではなく異なる遺伝子変異をもった複数の腫瘍細胞によって形成されていることがわかってきました。このようながん組織の状態を「腫瘍内不均一性」と呼びます。腫瘍内不均一性は、がん細胞の浸潤・転移能、治療抵抗性、再発といった、がんの特性に深く関わっていると考えられています。しかし、腫瘍内不均一性がどのようにしてこれらの特性に貢献しているのか、その分子メカニズムはよくわかっていませんでした。今回、異なる変異をもった２種類の良性腫瘍細胞が互いに影響を及ぼし合うことでがん細胞へと変化するという、腫瘍内不均一性ががん化を促す仕組みを明らかにしました。

２．研究手法・成果

本研究では、ショウジョウバエをモデル生物として用い、腫瘍内不均一性によるがん進展の分子メカニズムを解析しました。腫瘍内不均一性のモデルとしては、異なるがん遺伝子を活性化した２種類の良性腫瘍をショウジョウバエの複眼上皮組織に互いに隣接するように誘導し、良性腫瘍が悪性化するがん遺伝子のペアを探索しました。その結果、Ras と Src というがん遺伝子を活性化した良性腫瘍同士が隣り合うと、両方の腫瘍細胞が悪性化して近隣組織へと浸潤・転移することを見いだしました。重要なことに、Ras と Src を同じ細胞で同時に活性化した場合には悪性化しませんでした。このことから、２種類のがん遺伝子が隣り合う細胞で活性化することが、腫瘍の悪性化を引き起こしていることがわかりました。

そこで次に、Ras 腫瘍細胞と Src 腫瘍細胞で発現量が変化している分子を探索しました。その結果、Ras 腫瘍細胞では Delta リガンド、Src 腫瘍細胞では Delta の受容体である Notch 受容体という細胞表面のタンパク質の発現量がそれぞれ上昇しており、Delta と Notch が細胞外で相互作用することにより Src 腫瘍細胞内で Notch シグナルが活性化することを見つけました。さらに解析を進めた結果、Src 腫瘍細胞内で活性化した Notch シグナルは、転写抑制因子 Zfh1（ヒトでは ZEB1 と呼ばれる）の発現誘導を介して細胞同士を接着させる E-カドヘリンや細胞死を誘導する Hid と呼ばれるタンパク質の発現量を低下させることで、がん化することがわかりました。さらにこの Notch シグナルは、炎症性サイトカイン IL-6 の発現を誘導し、細胞外に分泌された IL-6 が隣接する Ras 腫瘍細胞の細胞表面の受容体を介して Ras 細胞内の JAK-STAT シグナルを活性化し、その結果 Ras 腫瘍細胞内でも E-カドヘリンの発現量が低下してがん化することがわかりました（図）。

３．波及効果、今後の予定

ヒトのがん組織のゲノム解析などから、Ras や Src のタンパク質量や活性が大腸がんや胃がんで上昇していることがわかっています。したがって、本研究で明らかになった Ras 腫瘍細胞と Src 腫瘍細胞が互いに影響し合うことでがん化する現象は、ヒトのがんの発生過程でも起こっている可能性が考えられます。Ras 腫瘍と Src 腫瘍の協力関係の鍵となる Delta や Notch を標的とすることで、これまでのがん細胞を直接攻撃するような戦略とは異なる、新たながん治療法の開発につながる可能性が期待されます。

４．研究プロジェクトについて

本研究は、科学研究費補助金、AMED「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」、高松宮妃癌研究基金、内藤記念科学振興財団および武田科学振興財団の支援のもとで行われました。

＜研究者のコメント＞

（京都大学大学院生命科学研究科システム機能学分野・助教：榎本 将人）

腫瘍内不均一性ががんの発生にどういった影響を及ぼしているのか、そこにはいまだ大きな謎が残されています。本研究成果により、がん遺伝子である Ras と Src を活性化した腫瘍細胞が隣り合うと Delta と Notch という 2 つの細胞表面タンパク質同士の相互作用により良性腫瘍だった細胞が共にがん化する仕組みが分かりました。ここでは、Ras 腫瘍細胞と Src 腫瘍細胞は互いに Win-Win の関係を築いているといえます。このようなショウジョウバエで見つかった 2 種類の腫瘍細胞の協力関係は、ヒトのがんでも構築されている可能性があります。今後も体長数ミリのショウジョウバエにがん発生の仕組みを問いかけていきたいと思います。

＜論文タイトルと著者＞

タイトル：Interaction between Ras and Src clones causes interdependent tumor malignancy via Notch signaling in Drosophila（Ras 腫瘍細胞と Src 腫瘍細胞は Notch シグナルを介して相互依存的ながん細胞に変化する）

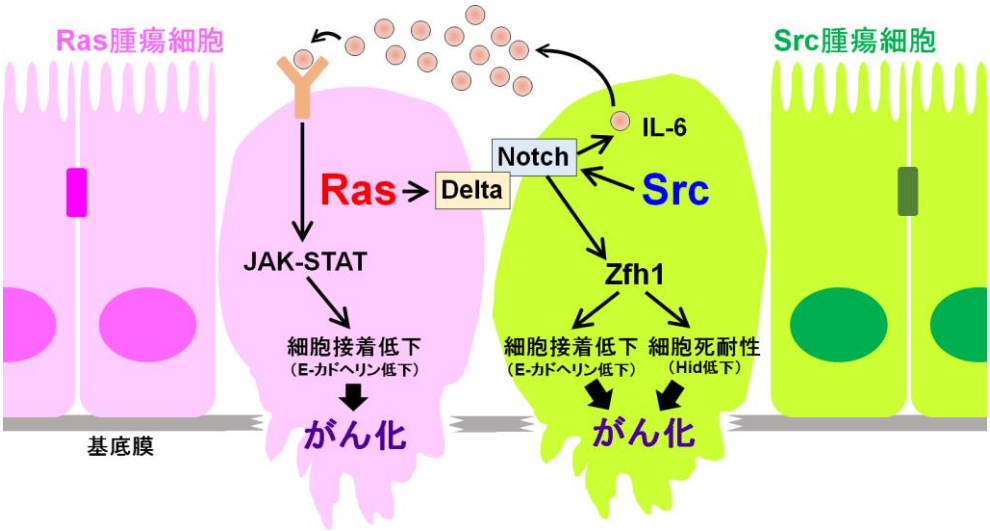
著　　者：Masato Enomoto, Daisaku Takemoto and Tatsushi Igaki

掲 載 誌：Developmental Cell　DOI：https://doi.org/10.1016/j.devcel.2021.07.002

＜用語解説＞

1. **腫瘍内不均一性：**がん組織に異なる遺伝子変異をもつ腫瘍細胞が空間的に不均一に存在している現象。浸潤・転移や再発といったがんの特性に深く関与すると考えられている。
2. **Ras：**ヒトのがんの約 30％で活性化しているがん遺伝子。膵臓がんでは 9 割以上で活性化が見られる。
3. **Src：**最初に発見されたがん遺伝子であり、がんの悪性度に伴ってその発現量や活性が上昇している。
4. **Notch シグナル：**細胞表面リガンド Delta や Serrate/Jagged が Notch 受容体に結合することで活性化する細胞内シグナル伝達経路。細胞増殖や分化など多様な細胞機能に関わっている。
5. **E-カドヘリン：**細胞同士を接着させる作用をもつタンパク質。隣り合う細胞の E-カドヘリン同士が結合することで細胞間の接着が起こる。

＜参考図表＞



Ras 良性腫瘍と Src 良性腫瘍が互いに影響を及ぼし合いがん化するメカニズム