

がん起因して起こる宿主の肝臓の急性期応答と炎症 血清アミロイド α は乳がんモデルにおける肝臓の炎症の原因ではない

【発表のポイント】

- 乳がんをもつマウスの肝臓では急性期応答と炎症が同時に観察されます
- がんによる急性期応答と炎症には因果関係があると示唆されてきました
- 急性期応答タンパク質 Saa1-2 と炎症の関係を調べました
- 本モデルにおいては Saa1-2 がなくとも炎症が起こることがわかりました

【概要】

がんをもつ個体では肝臓で急性期応答 (注1) と炎症 (注2) が起こることが知られています。急性期応答とは、感染やがんなどによって肝臓で急性期応答タンパク質が作られ、これらのタンパク質濃度が血中で著しく増えることをいいます。血清アミロイド α (注3) は急性期応答タンパク質の代表の一つです。これらのタンパク質は炎症を惹起すると考えられています。実際、血清アミロイド α と炎症マーカーの量は強く相関します。その一方で、がんをもつ個体の肝臓における炎症に対して血清アミロイド α がどの程度寄与するのかについての検討は十分ではありませんでした。

東北大学加齢医学研究所 河岡慎平准教授 (兼務：京都大学 医生物学研究所) と京都大学医学部附属病院乳腺外科 河口浩介助教の研究チームは、血清アミロイド α を完全に失わせたマウスを作製し、血清アミロイド α ががんによる肝臓の炎症に重要なかどうかを検証しました。その結果、血清アミロイド α がなくても肝臓の炎症が起こることがわかりました。この発見は、遺伝子発現レベルでの因果関係があるように見えても機能的な因果関係がない場合があることを示す例といえます。本研究により、がんが引き起こす炎症と急性期応答の因果関係に関する理解が深まることが期待されます。

本研究成果は2023年2月3日にスイスの学術誌である *Frontiers in Immunology* に掲載されました。

【詳細な説明】

<研究の背景>

進行がんは身体にさまざまな悪影響を及ぼします。急性期応答や炎症はその例の一つであり、がん悪液質 (注4) の症状として記載されることもあります。急性期応答と炎症は同時に観察されることが多く、また両方の現象に関わる遺伝子群の発現量に強い相関が認められることから、両者の因果関係が示唆されることがあります。例えば急性期応答タンパク質である血清アミロイド α を免疫細胞に添加すると、免疫細胞が活性化される、という研究があります。

その一方で、がんをもつ個体における急性期応答 (特に血清アミロイド α) と炎症の因果関係に関する私たちの理解は限定的です。東北大学 加齢医学研究所 生体情報解析分野 河岡慎平准教授 (京都大学 医生物学研究所 臓器連関研究チーム 特定准教授を兼務) と京都大学医学部附属病院乳腺外科 河口浩介助教の研究チームは、主要な血清アミロイド α を失わせたマウスを作出し、このマウスを用いて血清アミロイド α に依存的な急性期応答と炎症の関係を調べました。

<研究内容>

研究チームはこれまでに得られたデータを活用して、マウスの乳がんモデルである 4T1 モデルにおいて、血清アミロイド α と炎症の間に強い相関があることを確認しました (Hojo et al., *Oncotarget*, 2017; Enya et al., *Dis. Model Mech.*, 2018; Mizuno et al., *Nat. Commun.*, 2022; Vandebon et al., *Commun. Biol.*, in press) (図1)。他のグループからの研究の結果ともよく符号する結果であり、血清アミロイド α と炎症の間に因果関係があるのではないかと考えて、血清アミロイド α (注3) を完全に失わせたマウスを作りました。

本マウスにがんを移植して、肝臓のトランスクリプトーム (注4) やフローサイトメトリー (注5) で肝臓の炎症状態を調べたところ、血清アミロイド α をなくしたマウスとそうでない野生型マウスの間にほとんど違いがない、ということがわかりました。このことから、少なくとも 4T1 乳がんが引き起こす肝臓の炎症には血清アミロイド α は必要ないと考えられました (図2)。

免疫細胞の多くは骨髄で作られます。もしかすると肝細胞で作られた血清アミロイド α が骨髄に作用しているのではないかと考え、骨髄についても肝臓と同様の解析を行いました。しかし、骨髄についても、血清アミロイド α の強い寄与は見つかりませんでした。以上のことから、4T1 乳がんが引き起こす肝臓や骨髄の免疫細胞の異常には血清アミロイド α は関与しない、と結論づけました (図2)。

以上の研究は一つのモデルで実施されたものであり、血清アミロイド α が重要な働きを示す実験モデルも存在すると考えられます。4T1 乳がんモデルにおいて血清アミロイド α の不在を埋めるタンパク質を発見することが、がんに依存的な肝臓の炎症という病態を理解する上で重要だと考えています。

<今後の展開>

血清アミロイド α は知名度の高い分子であり、さまざまな文脈でその重要性が示唆されてきました。一方、今回の乳がんモデルのように、血清アミロイド α が重要ではない文脈があるということ認識しておくことは、現象を正しく捉えるためにとても重要です。今後は、この研究を活かして、がん依存性な肝臓の炎症を制御する血清アミロイド α 以外の因子を同定するとともに、他のがんモデル、または実臨床において、血清アミロイド α やその他の因子がどのように病態に関わるかを明らかにしていく予定です。

<謝辞>

本研究は主に「JST 創発的研究支援事業 (課題番号: JPMJFR2062)」「科学研究費助成事業 新学術領域 代謝統合オミクス 公募研究・総括班支援 (課題番号: JP17H06299, JP18H04810, JP20H04842)」「科学研究費助成事業 基盤研究 B (課題番号: JP20H03451)」「科学研究費助成事業 若手研究 (課題番号: JP21K15530)」等の支援によって行われました。

<発表雑誌>

雑誌名: Frontiers in Immunology

論文タイトル: Serum amyloid alpha 1-2 are not required for liver inflammation in the 4T1 breast cancer model

著者: Chenfeng He, Riyo Konishi, Ayano Harata, Yuki Nakamura, Rin Mizuno, Mayuko Yoda, Masakazu Toi, Kosuke Kawaguchi, Shinpei Kawaoka* (* 責任著者)

DOI: 10.3389/fimmu.2023.1097788

<用語説明>

(注1) 急性期応答

がんの存在や感染に肝細胞が応答し、免疫系を活性化する分子を多量に産生するようになります。例えば血清アミロイド α はそのような分子の一つです。これらの分子 (この場合タンパク質) は血液に放出され、血中における濃度が急激に高まります。この現象のことを急性期応答と言います。

(注2) 炎症

感染や創傷などの刺激に対して免疫細胞が活性化され、そのような免疫細胞がダメージを受けた組織に集まってくることを指して炎症と言います。今回の乳がんモデルでは、がんによって活性化された好中球などの免疫細胞が肝臓に集まってきます。このことを肝臓の炎症と記載しています。

(注3) 血清アミロイド α

英語で Serum amyloid alpha (SAA) といいます。マウスの場合には Saa1 から Saa4 までの Saa 遺伝子が存在しています。このうち、Saa1 と Saa2 は非常によく似た遺伝子であり、機能が重複していると考えられています。本研究では、Saa1 と Saa2 の両方を完全に欠失させたマウスを作りました。

(注4) がん悪液質

がんの末期で観察される複合的症候群を指してがん悪液質といいます。カヘキシー、あるいはカヘキシアと呼ばれることもあります。食欲の減衰、脂肪・筋肉・体重の減少、全身性の炎症など、多様な症状の集まりで、その定義は今なお完全に統一されてはいません。悪液質はがん以外の疾患でも生じるが、がんを原因とする悪液質が最も多いと考えられています。

(注5) トランスクリプトーム

細胞に含まれるメッセンジャーRNA の量を網羅的に決定する実験手法です。ゲノム DNA から遺伝子が読み取られるとメッセンジャーRNA が合成され、メッセンジャーRNA はタンパク質を合成するもととなります。メッセンジャーRNA の量を網羅的に測定することで、興味のある細胞や臓器でどのようなことが起きているのかを俯瞰的に捉えることができます。

(注6) フローサイトメトリー

細胞表面に発現するタンパク質を目印として、サンプル内に含まれる細胞の種類や数を測定する方法の総称です。今回の研究では、肝臓に呼び込まれた好中球などの免疫細胞を数えるために使用しました。なお、フローサイトメトリーについてはこの動画に一般向けの説明がありますので、必要に応じてぜひご覧ください (<https://www.youtube.com/watch?v=gUEOI26SZUY>)。

<図>

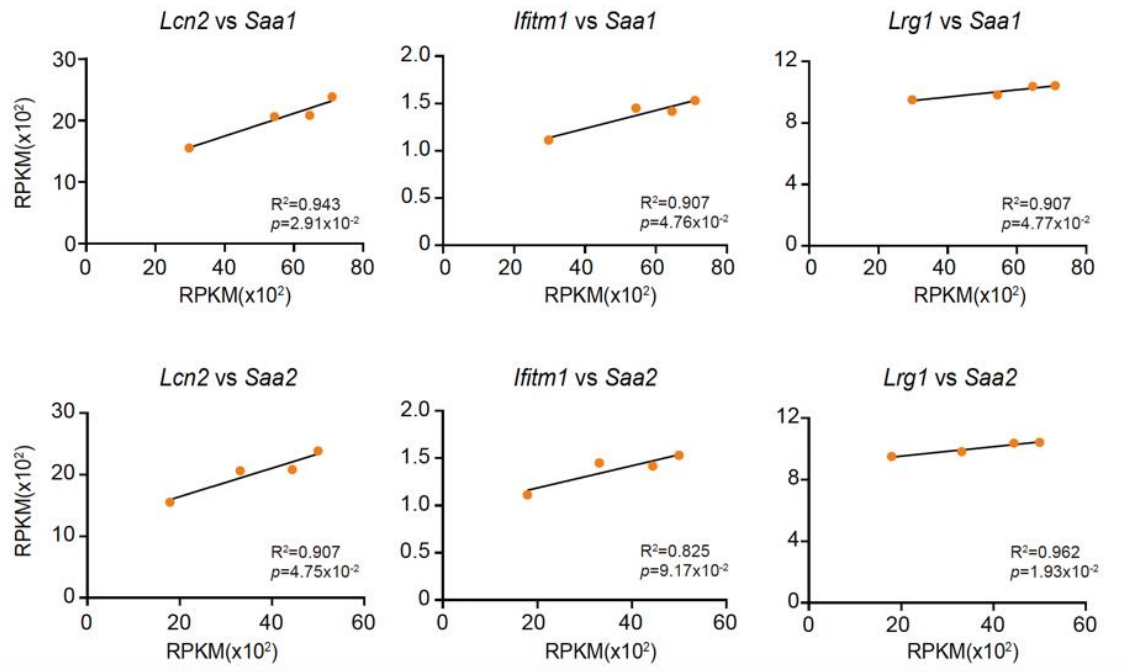


図 1. Saa1 および Saa2 の発現量と免疫細胞マーカーの発現量との強い相関

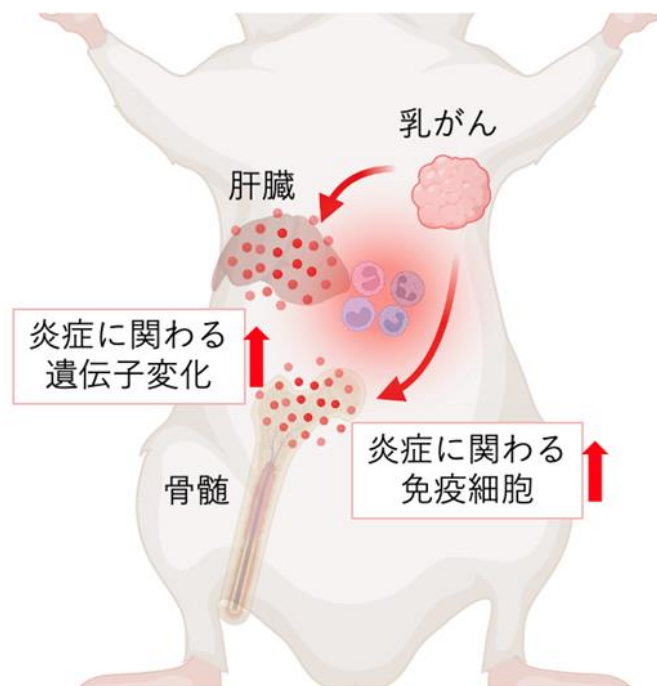


図 2. 遠隔にあるがんは骨髄や肝臓における遺伝子発現を変化させ、炎症を引き起こします。Saa1-2 はそのような変化の代表例ですが、このがんモデルにおいては、Saa1-2 の存否によらず炎症が起こることがわかりました。