

体に本来備わっているガン予防のしくみに迫る

概要

臓器の中をのぞくと、上皮組織でぎっしり詰まっている様子がみてとれる。我々は今回、となり合う上皮組織の間にコミュニケーション(上皮間相互作用)が存在することを発見した。このコミュニケーションがうまく働かないと、上皮組織が壊れやすくなり、ちょっとした刺激やストレスでがん化(特に転移)が起こりやすくなる。また、上皮間相互作用の実体として、フィブロネクチンが鍵を握ることがわかった。本研究で用いた組織は、肺の中皮腫をおこす組織と起源が同じタイプの細胞であり、これまで未知あったガンの原因究明に加え、ガン転移の予防法や治療法の開発に貢献できると期待される。

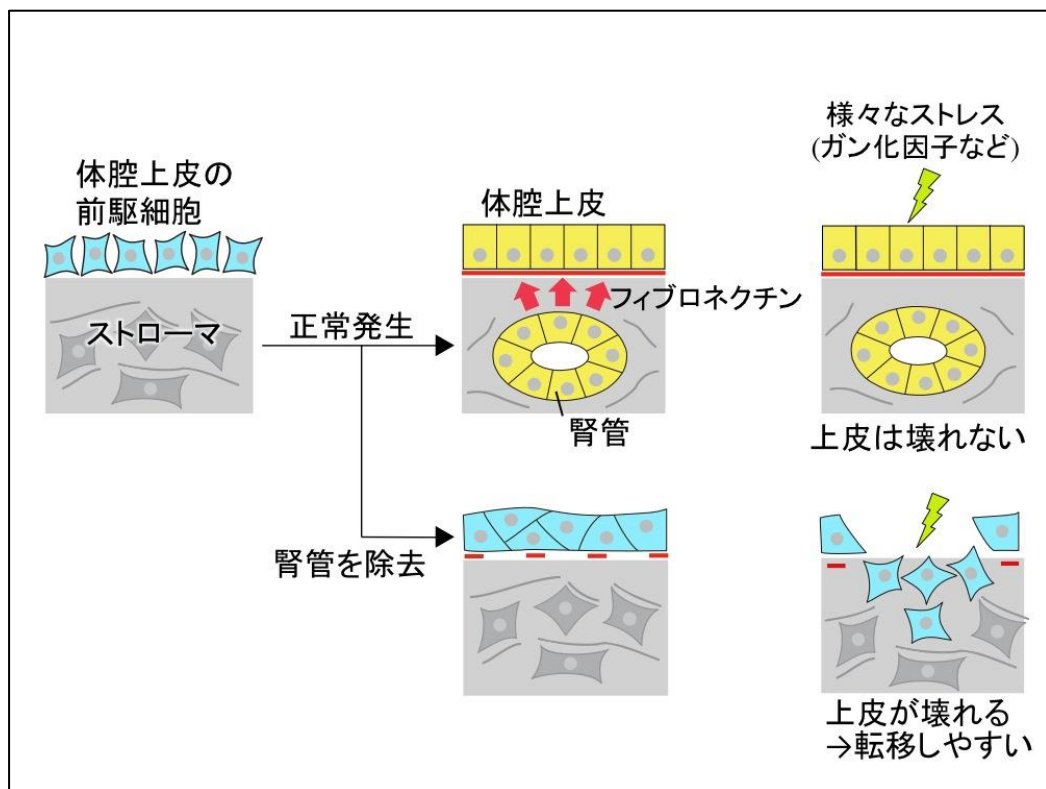
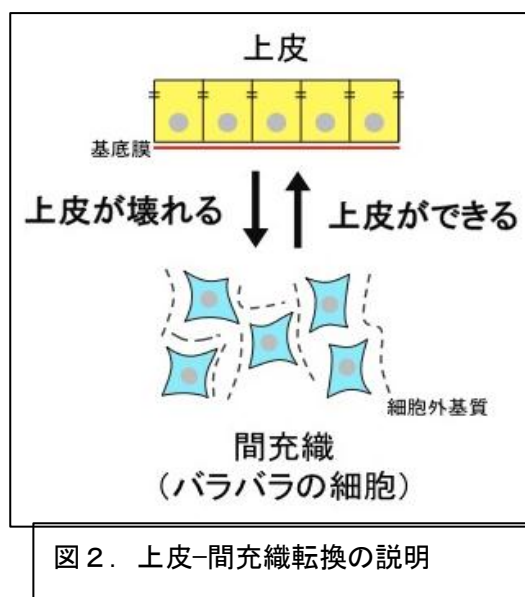


図 1. 今回の発見のまとめ

1. 背景

体の臓器には、上皮*と呼ばれる組織がぎっしり詰まっている。上皮とは細胞が整然と配置されている組織のことをさし、もしこの上皮が壊れてバラバラの細胞になると、ガン転移につながる（図2）。上皮は、腸、腎臓、肺などで、さまざまな物質を輸送する管構造を作ると同時に、腹膜や肺中皮に代表されるような内臓を覆う薄い膜を作る。このように、上皮性の組織は体中に存在し、それらはお互い隣接していることが多い。しかし生体において、隣り合う上皮間に何らかの相互作用が存在するのか、また存在するとしてもその役割は何かについては、これまで全くわかっていなかった。



よい解析系がなかったからである。今回我々は、これらの問題解決に最も適しているニワトリ胚を用いて、一部の上皮を除去するなどオリジナルな解析法を考案することにより、上皮間相互作用の発見にこぎつけた。トリ胚の発生のしくみは、ヒトを含めた哺乳類と非常によく似ているため、今回の発見はヒトのガン治療などにつながることを期待される。

2. 研究手法・成果

発生の初期過程では、「体腔上皮*」と呼ばれる上皮が出現する。体腔上皮とは、内臓を覆う薄い膜（中皮）や腹膜の元になる組織である。今回の研究では、この体腔上皮と、そのすぐ下に作られる腎管*に注目した（ただし、今回の研究は腎臓そのものの研究ではない）。

まず、体腔上皮と腎管は、両者がうまく関係を保ちながら作られることを見出した。次に、両者間に何らかのシグナルが働くのかを知るために人工的に腎管を除去したところ、体腔上皮の形状が異常になった。特筆すべきは、腎管の有無によって、体腔上皮のガン化誘導作用に対する抵抗性が大きく異なっていたことである。つまり腎管からのシグナルがあると体腔上皮は「頑丈」で、たとえガン化因子を作用させても変化なかった。一方で腎管が除去された体腔上皮は抵抗性がなく、ガン化因子によって転移に似た現象が引き起こされた。このことは、生体内では、隣り合う上皮がお互いに作用しながら、ガン化を抑制しているという可能性を示す。さらに今回見出した上皮間相互作用の実体として、細胞外基質としてよく知られているフィブロネクチンが主要な蛋白質であることを証明した。異なるタイプの上皮間に働く相互作用が、ガンなどの異変から自身を守っているという知見は世界で初めてであり、今後のガン予防法や治療法に新たな道を開くと期待される。

3. 波及効果

生体に本来備わっているガンの予防機構を利用することで、より副作用の少ないガン治療薬の開発やガンの予防策に新しい道が開けることが期待される。また、上皮間相互作用はガン以外にも、例えば血管同士の相互作用の循環器疾患治療への応用など、さまざまな病気の原因究明に新たな視点を与えるものと期待される。

4. 今後の予定

上皮間相互作用のさらなる実体解明と、上皮間相互作用からみる組織形成や組織破綻のメカニズムの解明に務めたい。たとえば今回の発見をさらに発展させ、体腔上皮が関与する生殖巣形成など、器官形成のメカニズムをこれまでとは異なる新しい視点で解明したい。

<用語解説>

上皮*：細胞が基底膜の上に整然と並んだ状態の組織のこと。上皮でない細胞は「間充織」と呼ばれ、不定形な細胞集団となる。ガン転移では、上皮→間充織の転換（EMT）がおこるため、EMTはガン治療の重要なターゲットである。

体腔上皮*：脊椎動物の初期胚に出現する中胚葉の一種。後に多くの内臓を覆う薄い膜になる。腹膜炎などはこれらが炎症をおこしたもの。肺の中皮腫で知られる「中皮」も体腔上皮に由来する。

腎管*：腎臓形成の最初にできる細い管。腎管自身も上皮性の組織である。