

報道機関 各位

熊本大学

がん周囲の線維芽細胞が分泌する物質による 胃がん難治化メカニズムを解明

-がん微小環境を標的とした治療法開発に向けて-

(ポイント)

- 胃がんに対して抗がん剤治療が効きにくくなる「治療抵抗性」に関わる因子として、がん関連線維芽細胞 (CAFs)^{*1}由来の分子を同定しました。
- がん関連線維芽細胞 (CAFs)が分泌する細胞外小胞 (EVs)^{*2}中の AnnexinA6 (アネキシンA6)が胃がん細胞に取り込まれることで、抗がん剤の効果が低下することが分かりました。
- AnnexinA6やがん関連線維芽細胞 (CAFs)をターゲットにした新たな創薬開発の可能性を見出しました。

(概要説明)

熊本大学・国際先端医学研究機構 (IRCMS) 消化器がん生物学・内原智幸 研究員 (令和2年3月まで在籍)、石本崇胤特任准教授、生命科学研究部消化器外科学・馬場秀夫教授らの研究グループは、国立がん研究センター研究所、大阪市立大学、シンガポール国立大学、テキサス大学MDアンダーソンがんセンターとの共同研究により、がん関連線維芽細胞 (CAFs)が分泌する細胞外小胞 (EVs)に含まれるAnnexinA6という分子が胃がん細胞に取り込まれることで抗がん剤治療抵抗性につながることを確認しました。これにより、AnnexinA6やがん関連線維芽細胞 (CAFs)をターゲットにした新たな創薬開発の可能性を見出しました。

本研究の成果は、米国学術誌「Cancer Research」に2020年6月30日 (オンライン版)に公開されました。

(説明)

[背景]

胃がんは日本において二番目に多いがんです。特に進行した胃がんにおいては抗がん剤などの様々な薬剤が用いられていますが、十分な病状の改善は得られていません。がん細胞の周りにはがん微小環境とよばれる様々な細胞によって構成されています。その構成細胞の一つであるがん関連線維芽細胞 (CAFs)は様々な因子を分泌することでがんの悪性を強めることが知られて

います。本研究では、抗がん剤治療への抵抗性に関わるがん関連線維芽細胞 (CAFs) 由来の分子を同定し、新規創薬への可能性を見出しました。

[研究の内容と成果]

はじめに胃がん患者の組織において、がん関連線維芽細胞 (CAFs) の量が多いとその後の病状が悪いことを明らかにしました。この関係は進行がんで抗がん剤治療を行った胃がん患者でも同様の結果でした。この結果を受けて、抗がん剤抵抗性獲得の原因となるがん関連線維芽細胞 (CAFs) 由来の因子が存在するのではないかと考えました。

次に、ヒトの生体の条件に近づけた細胞実験によって、がん関連線維芽細胞 (CAFs) の培養上清で培養した胃がん細胞が抗がん剤抵抗性を獲得することを示しました。どの遺伝子が働いているか (発現しているか) を調べる遺伝子発現解析を胃がん細胞で行った結果、がん関連線維芽細胞 (CAFs) 由来の AnnexinA6 を発現する細胞外小胞 (EVs) が、胃がん細胞の抗がん剤抵抗性に大事な働きをしていることを発見しました。また、AnnexinA6 は胃がん細胞にはほとんど発現せず、がん関連線維芽細胞 (CAFs) だけに存在していることが明らかになりました (図1)。

以上のことから、AnnexinA6 が細胞外小胞 (EVs) を介して胃がん細胞に取り込まれることで抗がん剤抵抗性獲得に関わることが分かりました。さらに AnnexinA6 は胃がん細胞内に取り込まれた後、胃がん細胞膜上の $\beta 1$ インテグリン^{※3} を安定化させ、下流のシグナルを活性化することで抗がん剤抵抗性の獲得に寄与することを明らかにしました (図2)。

[展開]

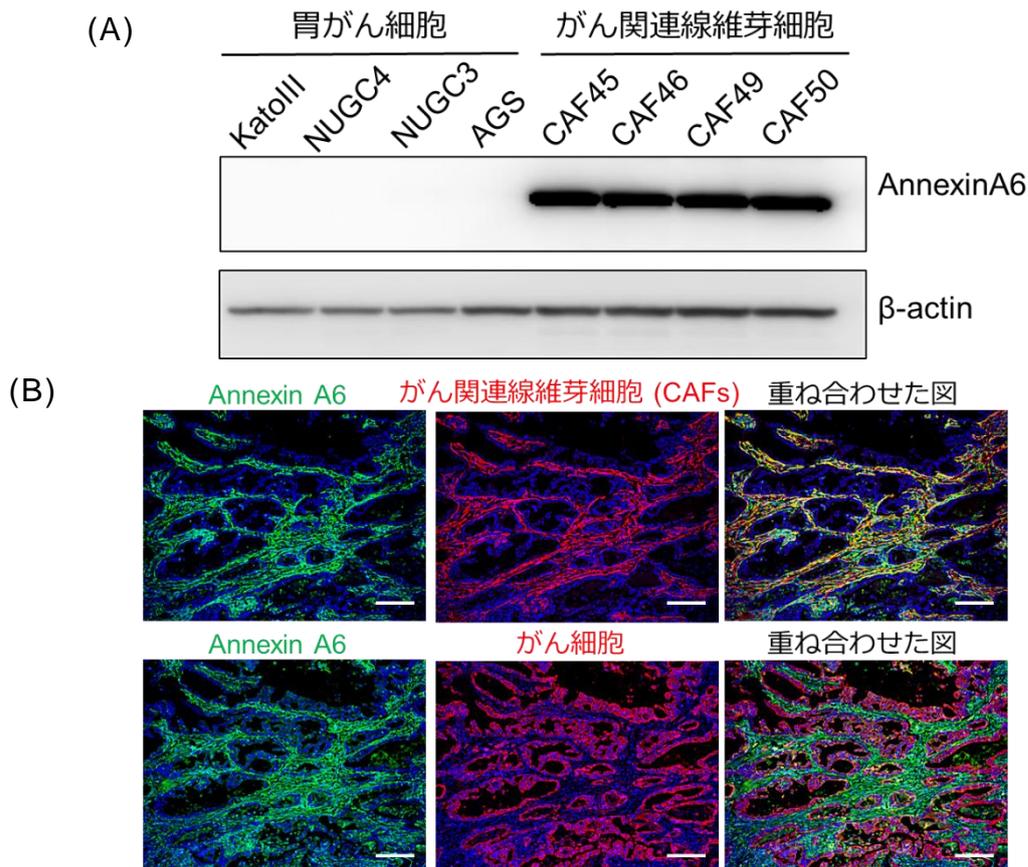
この研究により、胃がん細胞の周りにあるがん関連線維芽細胞 (CAFs) 由来の AnnexinA6 が抗がん剤治療抵抗性を引き起こしていることが分かりました。今後の研究の進捗によって、胃がんにおいて AnnexinA6 やがん関連線維芽細胞 (CAFs) をターゲットにした新たな創薬開発が期待されます。

[研究費]

本研究は下記事業の支援を受けて実施したものです。

- 高松宮妃癌研究基金
- 武田科学振興財団
- がん研究振興財団
- ノバルティス科学振興財団
- 日本学術振興会 科学研究費助成事業 (16H06257, 18K08543, 19K16720, 20H03531)

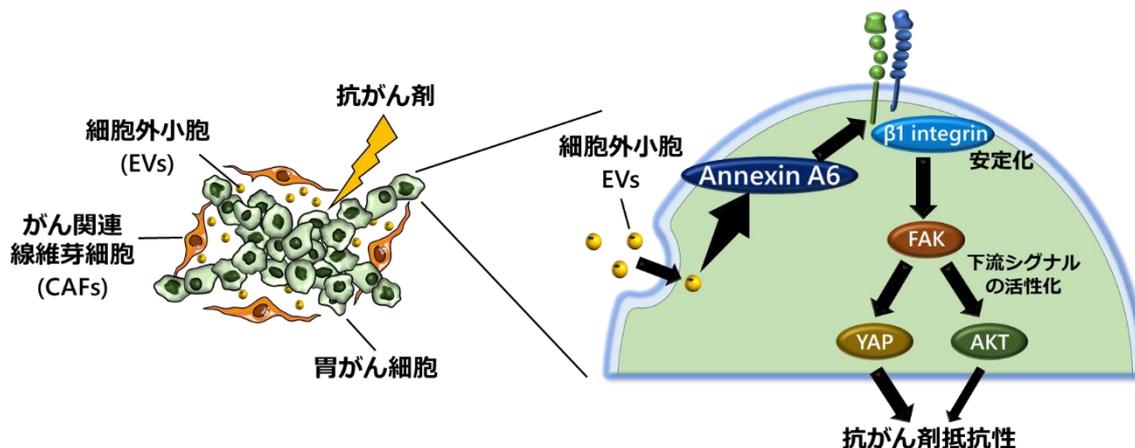
図 1. AnnexinA6 (AnnexinA6)はがん関連線維芽細胞特異的に存在する



(A) 胃がん細胞、がん関連線維芽細胞 (CAFs)における AnnexinA6 のタンパク発現量を示しています。がん関連線維芽細胞 (CAFs)においてのみ AnnexinA6 が発現しています。

(B) 胃がん患者の組織における蛍光免疫染色。AnnexinA6 (緑)はがん関連線維芽細胞 (CAFs : 上段赤)に一致して発現しています(重ね合わせた図の黄色の部位)。しかし、がん細胞 (下段赤)そのものにはほとんど発現していません(重ね合わせた図も黄色の部位がほとんど認められません)。

図 2. 抗がん剤抵抗性獲得メカニズム



がん関連線維芽細胞(CAFs)が分泌する細胞外小胞中の AnnexinA6 が胃がん細胞に取り込まれます。AnnexinA6 は胃がん細胞膜上に存在する $\beta 1$ インテグリンを安定化、次いで下流のシグナルを活性化させることで抗がん剤抵抗性獲得に関わります。

[用語解説]

※1 がん関連線維芽細胞 (cancer associated fibroblasts: CAFs)

がん微小環境 (がん細胞の周りの組織) を構成する線維芽細胞 (がん微小環境を構成する線維を産生する細胞) であり、がん細胞の悪性化に関わるさまざまな因子を分泌することが知られています。

※2 細胞外小胞 (Extracellular vesicles: EVs)

細胞から放出される脂質二重膜で囲まれた小胞のことでタンパク質、RNA、脂質、糖質、ミネラルなどのさまざまな分子を含有し、細胞間の情報伝達等に関わっていることが明らかにされつつあります。

※3 インテグリン (integrin)

インテグリンは、細胞表面の膜に存在し、細胞外の基質や他の細胞との接着のために必要なタンパク質で、分子構造が安定化することで関連シグナルを活性化し機能します。 α 鎖と β 鎖で構成され、18 種類の α 鎖と 8 種類の β 鎖の組み合わせから、24 種類が知られています。

(論文情報)

論文名 : Extracellular Vesicles From Cancer-Associated Fibroblasts Containing Annexin A6 Induces FAK-YAP Activation by Stabilizing $\beta 1$ Integrin, Enhancing Drug Resistance.

著者 : Uchihara T, Miyake K, Yonemura A, Komohara Y, Itoyama R, Koiwa M, Yasuda T, Arima K, Harada K, Eto K, Hayashi H, Iwatsuki M, Iwagami S, Baba Y, Yoshida N, Yashiro M, Masuda M, Ajani JA, Tan P, Baba H, Ishimoto T.

掲載誌 : Cancer Research

doi : 10.1158/0008-5472.CAN-19-3803.

【お問い合わせ先】

熊本大学国際先端医学研究機構

担当 : 石本崇胤

電話 : 096-373-6847

e-mail : taka1516@kumamoto-u.ac.jp