

リソソーム輸送の障害で癌細胞の浸潤能を抑制！

～放射線治療後の浸潤性再発を阻止するための新たな治療法の開発に期待～

ポイント

- ・細胞内リソソームの輸送が放射線照射後に生存した癌細胞の浸潤能促進に関与することを発見。
- ・放射線照射後に癌細胞内でリソソームの輸送を制御するメカニズムを解明。
- ・放射線治療後の浸潤性再発を抑制するための分子標的薬開発への進展に期待。

概要

北海道大学大学院医学研究院医理工学グローバルセンターの呉 秉修研究員、小野寺康仁講師、南ジンミン講師（同大学院医理工学院分子・細胞動態計測分野担当）らの研究グループは、放射線治療を耐えて生き延びた癌細胞が、リソソーム^{*1}の輸送機能を用いて浸潤能^{*2}を促進することと、その調節に関与する新たな分子メカニズムを明らかにしました。

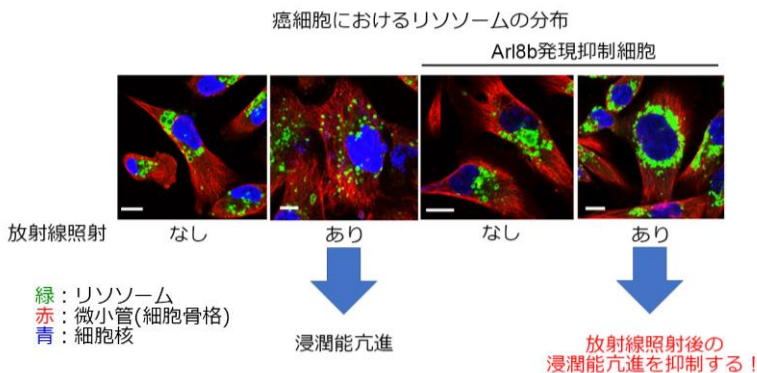
放射線療法を含む様々な癌治療の技術革新に伴い、癌患者の生存率は向上してきました。その一方で、治療後に残存した癌細胞においては、浸潤能が亢進することも報告されています。癌細胞の細胞外基質への浸潤は、のちに周辺組織や遠隔臓器への転移に繋がるため、予後（治療後の見通し）不良の重要な決定因子の一つです。そのため、治療効果のさらなる向上のためには、治療に耐え性質が変化した癌細胞の分子レベルでの研究が必要不可欠となります。

研究グループは、放射線照射後に生き残った癌細胞において、細胞内小器官であるリソソームの輸送に着目して解析を行いました。放射線照射後、癌細胞内のリソソームが細胞膜側に輸送され、エキソサイトーシス^{*3}により細胞外マトリックス^{*4}を分解するプロテアーゼ^{*5}などを細胞外に放出することで、癌細胞の浸潤能が亢進することがわかりました。さらに、これらの過程において、リソソームの細胞内輸送を制御する BORG-Arl8b 経路^{*6}が関与することを見出しました。

以上の結果は、癌治療後に転移を伴う再発をする際、Arl8b を介したリソソームのエキソサイトーシスが重要な役割を果たしていることを示唆しています。本研究成果に基づき、治療後の癌細胞においてリソソームなどの細胞内小器官の細胞内動態をより詳細に解析することで、癌治療効果の向上に繋がる、さらなる知見や分子標的^{*7}が得られることが期待されます。

本研究は、大学院医学研究院の白土博樹教授（センター長）・清水伸一教授（副センター長）が総括する医理工学グローバルセンターにおいて、米国スタンフォード大学 Quynh-Thu Le 教授・Amato Giaccia 教授との共同研究として実施されました。

本研究成果は、2020年10月27日（火）公開の Communications Biology 誌（Nature 姉妹紙）にオンライン掲載されました。



細胞内リソソームの分布の共焦点レーザー顕微鏡によるイメージ

放射線の照射後、リソソームは細胞膜側に輸送され、細胞の浸潤能が亢進する。リソソーム輸送に関わるタンパク質である Arl8b の発現を抑制することによって、放射線照射後のリソソームの細胞膜側への分布が阻害され、浸潤能が抑制される。

【背景】

癌細胞の浸潤は、転移の引き金となるため、癌患者の予後を決定する要因の一つと考えられています。放射線などの治療の後、細胞死を回避して生き延びた癌細胞が、何らかの仕組みで浸潤能を強化する場合があります、そのメカニズムの解明は予後の改善に必要不可欠です。

研究グループは、癌細胞内でリソソームが輸送機構によって細胞膜へと移動し、内容物が放出されることに着目し、放射線照射後に浸潤能を亢進するメカニズムを解析しました。

【研究手法】

乳癌細胞株を用いて、タンパク質レベルの発現解析、蛍光色素によるリソソームのラベル及び分布の顕微鏡観察、蛍光物質を用いたリソソームのエキソサイトーシスの定量、細胞の免疫染色と共焦点レーザー顕微鏡による細胞内分子の観察、タンパク質の結合実験、腫瘍移植及び *in vivo* イメージング等の実験を行い、放射線照射後の浸潤能亢進におけるリソソームのエキソサイトーシスの関与とそのメカニズムを検証しました。

【研究成果】

放射線照射後に生き残った癌細胞は、リソソームの輸送調節に関与するタンパク質である Arl8b の活性化が進むことにより、リソソームのエキソサイトーシスが促進され、浸潤能と細胞外マトリックス分解能を亢進することを発見しました。また、リソソームにおける Arl8b の蓄積とそのエフェクター分子⁸である SKIP との結合が増加することを確認しました。このことから、Arl8b の発現を抑制したところ、放射線照射した癌細胞におけるリソソームのエキソサイトーシスと浸潤能、細胞外マトリックス分解能の亢進が阻害されました。

さらに、乳癌患者の遺伝子発現プロファイルを解析した結果、Arl8b を活性化する BORC 複合体⁹と Arl8b のそれぞれの遺伝子の共発現が、乳癌患者の予後不良と相関することがわかりました。これにより、BORC 複合体の分子である BLOS2 または Myrlysin の発現を抑制させたところ、Arl8b と SKIP の結合が減少し、それに伴い、放射線照射後のリソソームのエキソサイトーシスと浸潤能が抑制されました。併せて、放射線照射後の BLOS2 と Myrlysin 遺伝子の発現調節は、DNA 損傷応答分子である ATM によって活性化される転写因子¹⁰Sp1 によって行われることも確認できました。

放射線後に生き残った癌細胞を移植したマウスモデルでは、Arl8b の発現抑制によって、腫瘍増殖と遠隔転移の両方が抑制されました。

以上の研究結果から、Arl8b と関連分子を介したリソソームの輸送は、放射線治療後に生き残った癌細胞の浸潤能を促進することが明らかとなりました。

【今後への期待】

これまでの放射線生物学研究においては、癌細胞の DNA 二重鎖切断や細胞死の解析が中心であり、リソソームなど細胞内小器官の機能や輸送への影響についてはあまり注目されていませんでした。本研究によって明らかとなった、放射線によるリソソームの輸送過程への影響と、それによる癌細胞の浸潤能制御は、放射線生物学研究の新たな領域を切り開く契機となるかもしれません。また、リソソームの輸送と放射線照射後の癌細胞の浸潤能促進とを連携する分子経路をより詳細に研究することにより、治療後の悪性を抑えるためのさらなる知見に繋がることが期待されます。

論文情報

論文名 Lysosomal trafficking mediated by Arl8b and BORC promotes invasion of cancer cells that survive radiation. (Arl8b と BORC を介したリソソームの輸送は放射線から生き延びた癌細胞の浸潤能を促進する)

著者名 呉 乗修¹, 小野寺康仁^{1,2*}, Amato J. Giaccia³, Quynh-Thu Le³, 清水伸一^{1,4}, 白土博樹¹, 南ジンミン^{1*} (¹北海道大学大学院医学研究院医理工学グローバルセンター, ²北海道大学大学院医学研究院分子生物学教室, ³米国スタンフォード大学医学部放射線腫瘍学教室, ⁴北海道大学大学院医学研究院放射線医理工学教室) *共同責任著者

雑誌名 Communications Biology (生物学の国際学術誌)

DOI 10.1038/s42003-020-01339-9

公表日 2020年10月27日(火)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院 講師 南ジンミン (なんじんみん)

TEL 011-706-5076 FAX 011-706-7005 メール jinmini@med.hokudai.ac.jp

北海道大学大学院医学研究院 講師 小野寺康仁 (おのでらやすひと)

TEL 011-706-5045 FAX 011-706-7865 メール yonodera@med.hokudai.ac.jp

URL <https://gcb.med.hokudai.ac.jp/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

【参考図】

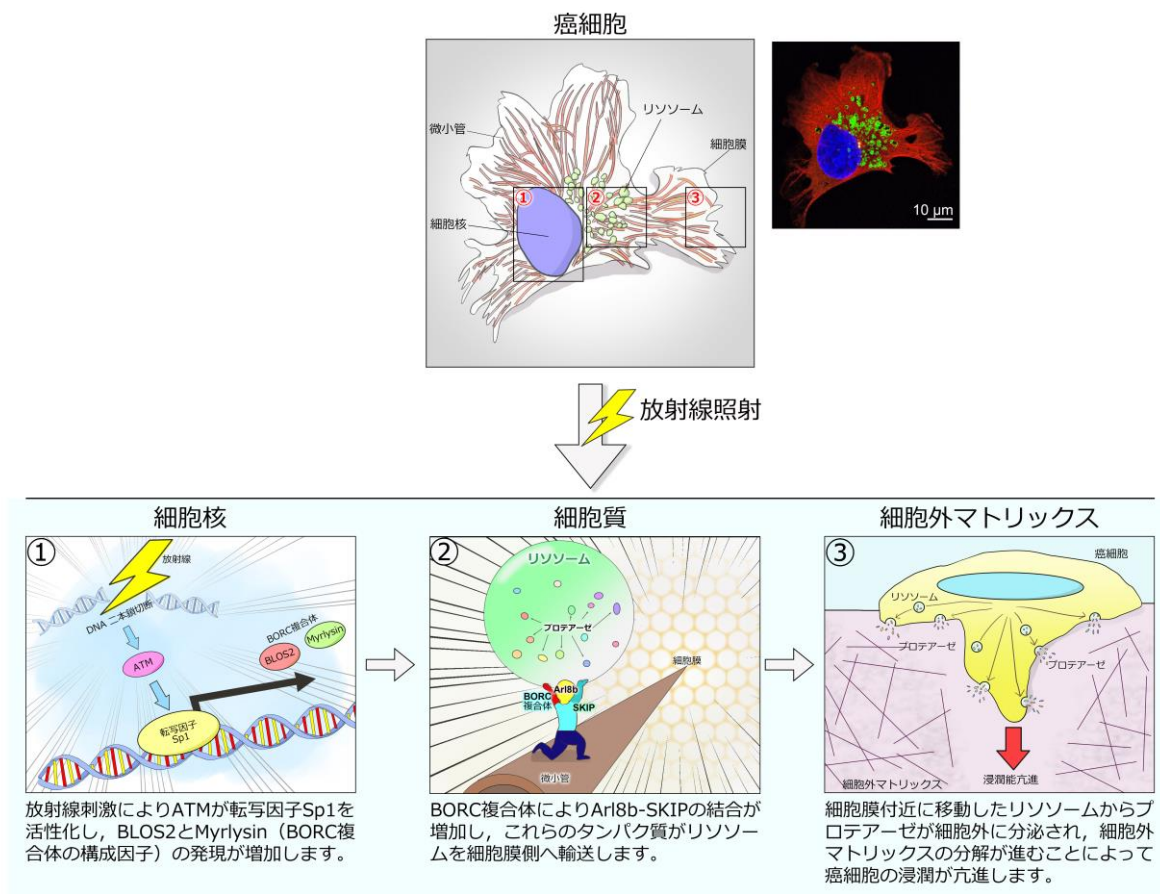


図. 放射線照射後、BORC-Arl8bによるリソソーム輸送と癌浸潤のモデル

【用語解説】

- * 1 リソソーム (lysosome; ライソソーム) … 細胞内小器官の一つで、種々の加水分解酵素を用いて細胞内外から取り込まれた生体分子を加水分解する機能を持つ。プロテアーゼなどの分解酵素も細胞内に含む。
- * 2 浸潤能 … 癌の特性の中の一つで、癌細胞が細胞外マトリックスなどの周囲環境を破壊して移動する能力。
- * 3 エキソサイトーシス … リソソームなどの細胞内小器官や細胞内小胞が細胞膜と融合し、内容物が細胞外に分泌される機構。
- * 4 細胞外マトリックス … コラーゲンやフィブロネクチン、ラミニンなどの成分によって構成される細胞外の構造体。細胞接着における足場になる。
- * 5 プロテアーゼ … ペプチド結合を加水分解する酵素の総称。
- * 6 BORC-Arl8b 経路 … リソソームの輸送を担う Arl8b と、その働きを制御する BORC 複合体から成る細胞内の仕組みのこと。
- * 7 分子標的 … 癌細胞を効率良く攻撃するため、ターゲットにする分子。
- * 8 エフェクター分子 … ある分子 (タンパク質) に選択的に結合し、その機能や生理活性を制御する分子。
- * 9 BORC 複合体 … リソソームに Arl8b を集めることで、リソソームの移動に関わる。BLOS2 と Myrlysin などを含む 8 個の分子により構成される複合体。
- * 10 転写因子 … DNA に特異的に結合し、転写を調節するタンパク質。

【医理工学グローバルセンターと医理工学院について】

医理工学グローバルセンター：

北海道大学国際連携研究教育局 (GI-CoRE) に 2014 年に設置された量子医理工学グローバルステーション (GSQ) の機能を継承し、2020 年 4 月から大学院医学研究院に医理工学グローバルセンター (GCB) が新たに設置されました。スタンフォード大学からのユニット誘致を活かし、世界で初めて開発した分子追跡陽子線治療装置などの実績や放射線分子生物基礎研究などを通して、国際共同研究と大学院医理工学院の研究教育活動も担っています。

大学院医理工学院：

分子追跡放射線治療に関する医学と量子理工学の産学連携研究をグローバルに展開し、さらにこれを放射線治療以外の生物・医理工系の異分野融合研究にも拡大し、世界トップを目指す国際的人材育成を行う目的で、2017 年に北海道大学に設置された大学院です。 (<https://www.med.hokudai.ac.jp/bme/>)



HOKKAIDO UNIVERSITY
Faculty of Medicine



Hokkaido University
GCB Global Center for Biomedical
Science and Engineering



HOKKAIDO UNIVERSITY
Graduate School of Biomedical
Science and Engineering