

がん細胞が集団で浸潤するメカニズムを解明

～がんの浸潤を抑える新規治療法への貢献に期待～

ポイント

- ・ 集団で浸潤するがん細胞の細胞-細胞間に、密閉された空間が存在することを発見。
- ・ 密閉された空間に存在するインターフェロン-βが転写調節因子 STAT1 を活性化させることを発見。
- ・ STAT1 が活性化したがん細胞が、がん細胞集団の浸潤を誘引することを解明。

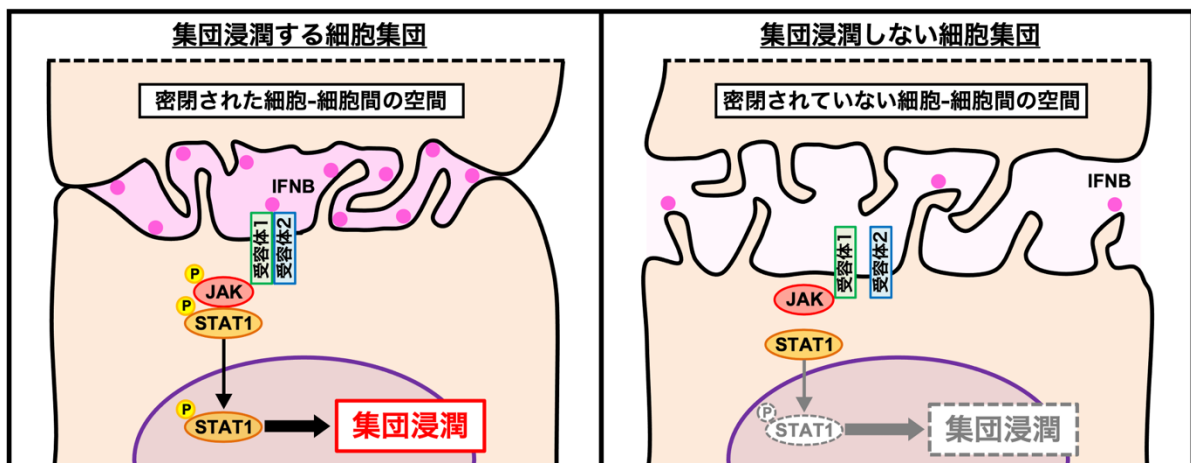
概要

北海道大学大学院生命科学院博士後期課程の熊谷祐二氏、同大学大学院先端生命科学研究院の芳賀永教授、石原誠一郎 助教、同大学大学院医学研究院の小林純子講師、名古屋大学大学院医学系研究科の榎本 篤教授、秋山真志教授らの研究グループは、不均一な性質のがん細胞株から、集団で浸潤するがん細胞サブクローン^{*1}と集団で浸潤しないがん細胞サブクローンをそれぞれ取り出し、それらの性質を比較することで、がん細胞が集団で浸潤する新規メカニズムを明らかにしました。

がん細胞が原発巣から周囲の正常組織に広がること（浸潤）は、がんが全身に広がること（転移）へ繋がります。最近では、がん細胞が集団として浸潤すること（集団浸潤）で、転移巣の形成を促進させることがわかってきました。このことから、集団浸潤を止めることで転移を抑えることができると考えられますが、その治療標的として適切な分子は十分に明らかになっていません。

研究グループは、集団浸潤するがん細胞の細胞と細胞の間に密閉された空間が存在することを発見し、そこに存在するインターフェロン-β^{*2} (IFNB) がヤヌスキナーゼ (JAK) 及び転写調節因子 STAT1^{*3} の活性化を介して集団浸潤を促進させることを明らかにしました。また、STAT1 が活性化したがん細胞は、浸潤する能力をもたないがん細胞を牽引し、一体となって集団浸潤を引き起こすことを明らかにしました。本研究の成果は、細胞間の構造と STAT1 を指標としたがん病理診断や集団浸潤を抑えるための新規治療法の開発に貢献することが期待されます。

なお、本研究成果は、2022年5月24日（火）に Oncogenesis にオンライン掲載されました。



本研究成果の概要図

【背景】

がんは無秩序に増殖する細胞（がん細胞）の集合体であり、現在の日本においては2人に1人ががん罹患し、3人に1人ががんで死亡すると言われていています。がんによる主要な死亡要因の一つとして、がんが全身に広がる（転移）ということが挙げられます。すでに転移してしまったがんを根治させるのは容易ではありません。したがって、最近ではがんの転移を未然に防ぐというアプローチで研究が盛んに行われています。がん転移の初期段階では、がんが発生した原発巣から周囲の正常組織へがん細胞が広がっていきます。これをがん細胞の浸潤といいます。がん細胞が浸潤する様式はいくつか知られていますが、最近になってその一つである、がん細胞集団による浸潤（集団浸潤）が転移巣の形成を強く促進させることがわかってきました。浸潤により原発巣から離れることはがん細胞にとっても危険ですが、その際に単独ではなく、集団として浸潤することで、がん細胞同士で助け合っていると考えられています。このような背景から、集団浸潤を止めることで転移を抑えることができると考えられますが、その治療標的として適切な分子は十分に明らかになっていません。

【研究手法】

本研究では、様々な性質のがん細胞により構成されるがん細胞株から、集団浸潤能の高いがん細胞サブクローン（高浸潤サブクローン）と集団浸潤能の低いがん細胞サブクローン（低浸潤サブクローン）をそれぞれ取り出し、その性質を比較しました。またがん細胞集団の形態的特徴に着目し、光学顕微鏡及び電子顕微鏡を用いて、がん細胞集団の細胞-細胞間を詳細に解析しました。さらに、これらの実験によって明らかになった集団浸潤を促進させる分子機構が、実際に集団浸潤が起きている患者のがんにおいても存在するかどうかを調べました。

【研究成果】

高浸潤サブクローンと低浸潤サブクローンにおける遺伝子発現を網羅的に調べることで、高浸潤サブクローンにおいて、転写因子 STAT1 の活性が高いことがわかりました。また RNA 干渉法^{*4}により STAT1 の発現を抑制することで、高浸潤サブクローンの集団浸潤が抑制されることを見出しました（図 1）。さらに、透過型電子顕微鏡によりそれぞれのサブクローンの細胞-細胞間を解析したところ、高浸潤サブクローンの細胞間隙⁵は密閉されている一方で、低浸潤サブクローンの細胞間隙は密閉されておらず開いていることがわかりました（図 2）。また、高浸潤サブクローンの密閉された細胞間隙にはインターフェロン-β（IFNB）が存在しており（図 3）、IFNB の発現を抑制することで STAT1 の活性が低下し、集団浸潤が抑制されることを明らかにしました。さらに高浸潤サブクローンと低浸潤サブクローンを混合することで、STAT1 が活性化した高浸潤サブクローンが低浸潤サブクローンを連れて集団浸潤を引き起こすことを見出しました（図 4）。集団浸潤を示すヒト皮膚がん病理検体において STAT1 を調べたところ、約 40%（29/76）の検体において、集団浸潤するがん細胞の先頭で STAT1 が活性化していることを明らかにしました（図 5）。

【今後への期待】

本研究の成果はがんの病理診断の発展に貢献する可能性を有しています。患者のがんにおける細胞間

隙や STAT1 は、集団浸潤を事前に予測するための指標になることが期待されます。また、STAT1 陽性のがん患者において、STAT1 を阻害することで、集団浸潤を抑制できる可能性が示唆されています。今後は STAT1 の発現を抑制した担がん動物を用いて、生体における STAT1 の機能を詳細に調べる必要があります。

論文情報

論文名 The interferon- β /STAT1 axis drives the collective invasion of skin squamous cell carcinoma with sealed intercellular spaces (インターフェロン- β /STAT1 経路は細胞間隙が密閉されている皮膚扁平上皮がん細胞の集団浸潤を引き起こす)

著者名 熊谷祐二¹, 小林純子², 石原誠一郎³, 榎本 篤⁴, 秋山真志⁵, 市原亮介⁴, 芳賀 永³
(¹北海道大学大学院生命科学院, ²北海道大学大学院医学研究院, ³北海道大学大学院先端生命科学研究院, ⁴名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍病理学, ⁵名古屋大学大学院医学系研究科 皮膚病態学)

雑誌名 Oncogenesis (腫瘍学の専門誌)

DOI 10.1038/s41389-022-00403-9

公表日 2022 年 5 月 24 日 (火) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院先端生命科学研究院 教授 芳賀 永 (はがひさし)
メール haga@sci.hokudai.ac.jp TEL 011-706-2646 (13:00-18:00)
URL https://researchmap.jp/Hisashi_Haga

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒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 jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

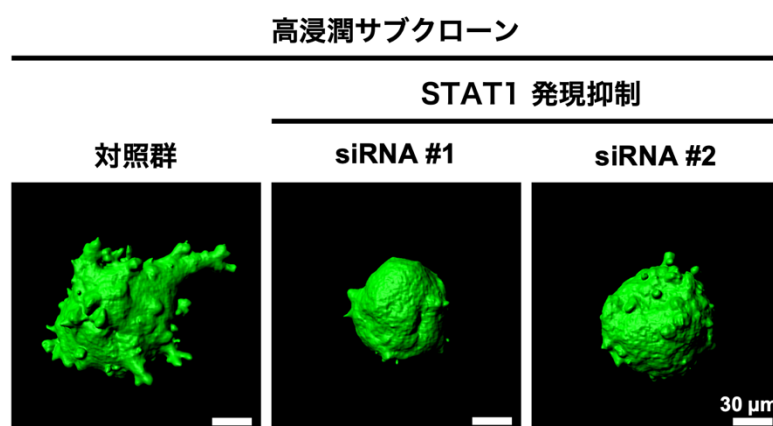


図 1. STAT1 の発現抑制が集団浸潤へ与える影響。緑はがん細胞集団を示す。STAT1 の発現抑制により、浸潤突起の形成が抑えられている。

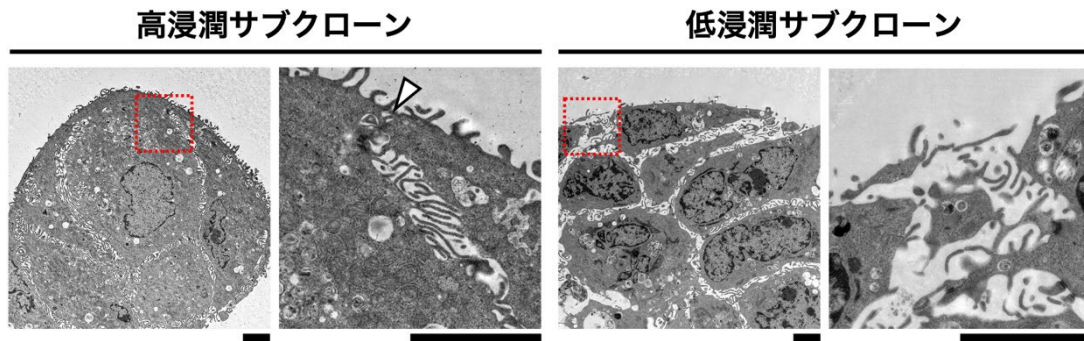


図 2. 電子顕微鏡を用いたサブクローンの観察画像。赤い破線で囲われた箇所は右図で拡大されている。高浸潤サブクローンの細胞間隙は密閉されているのに対して、低浸潤サブクローンの細胞間隙は広く開いている。矢頭：密閉された細胞間隙の縁部。画像下の黒線：3 μm を示すスケールバー。

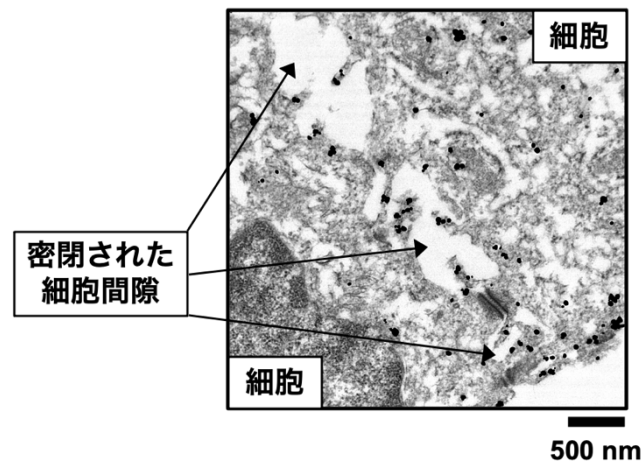


図 3. 免疫電子顕微鏡法による IFNB の局在解析。密閉された細胞間隙において IFNB が細胞体に付着している。黒点：IFNB 分子。

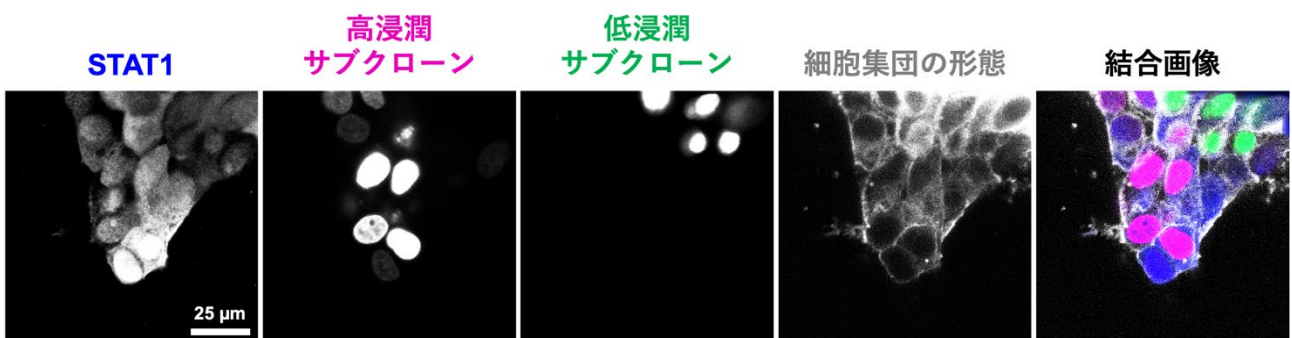


図 4. 高浸潤サブクローンと低浸潤サブクローンの集団浸潤。それぞれのサブクローンにおいて、細胞の核に局在する蛍光タンパク質を発現させることで、サブクローンを区別している。集団浸潤の先端において STAT1 の発現が高く（強く光っている）、活性化している（核に局在している）。

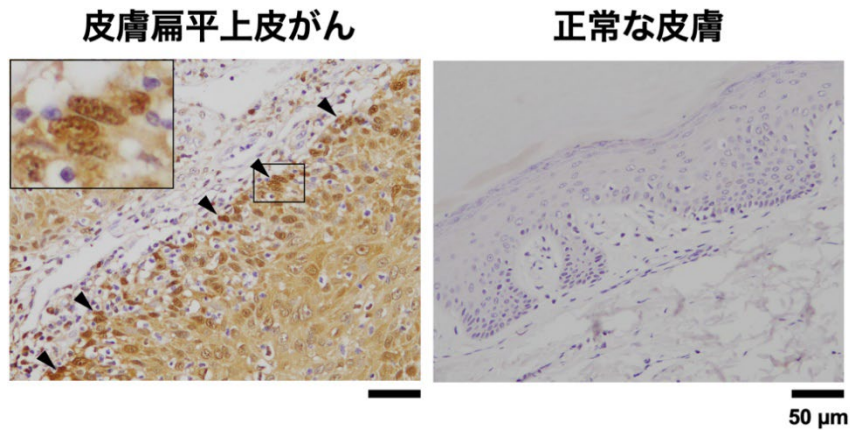


図 5. 皮膚扁平上皮がん検体に対する STAT1 染色。黒枠中は図左上で拡大されている。茶色が濃いほど STAT1 発現が高い。浸潤するがん細胞集団の先端で STAT1 発現が高い。また活性化しており，細胞の核に存在している（矢頭）。正常な皮膚では STAT1 は検出限界以下であった。

【用語解説】

- *1 サブクローン … 細胞株から一つの細胞を取り出した後に増殖した細胞集団のこと。
- *2 インターフェロン-β … 細胞から分泌されるサイトカインの一種。STAT1 活性を促進させることが広く知られている。
- *3 STAT1 … Signal Transducer and Activator of Transcription 1 の略語。免疫応答に関与する遺伝子群の転写を調節する。
- *4 RNA 干渉法 … 標的のメッセージ RNA を切断することでタンパク質の発現を抑制する方法。遺伝子の機能を調べる際によく用いられる。
- *5 細胞間隙 … 細胞と細胞の間に存在する隙間のこと。