

# 転移前肝ニッチ形成因子による肝転移促進の分子機序

東京女子医科大学医学部薬理学講座

出口 敦子

## [研究の背景]

がんによる死亡の主な原因は、遠隔臓器の転移によるものと考えられている。転移性がんに対する治療が臨床上重要な課題となっているが、現在までのところ、薬剤耐性の獲得の課題も含め、転移性がんに対する有効な化学療法等は存在せず、転移性がんに対する治療薬や早期診断法の確立が望まれている。

がんの進展には、がん細胞自身における遺伝子上の変異による本質的な特徴に加えて、炎症に惹起されたがん周辺部に存在する微小環境が大きな役割を示すことが明らかとなってきた。また、転移能を有するがんは、ある程度臓器指向性を持ち転移し、がん細胞が転移する前の段階にがん微小環境に類似した炎症様の微小環境(転移前ニッチ)が形成されることが示唆されているが、詳細な分子機序は明らかとなっていない。本研究では、大腸がん肝転移を阻止する新しい治療基盤の確立を目指し、「**肝転移する大腸がんは肝特異的に転移前ニッチ形成を誘導し肝転移能を決定する**」という仮説をたて、マウス大腸がん同所移植モデルを用いて、転移前ニッチ形成の分子機序を明らかにすることを目的とする。

## [研究計画]

### 1. 転移前肝ニッチ形成因子による肝転移促進の分子機序

肝転移マウスモデルを用いて転移前肝ニッチ形成に関与する候補因子を同定している(東京大学油谷浩幸先生との共同研究)。肝転移モデルマウスにおいて転移前肝ニッチ形成時に上昇する遺伝子群は肺転移モデルマウスにて転移前肺にて上昇する遺伝子群とは相異なっていた。候補因子のうち、リコンビナントタンパク質を野生型マウスに投与し、蛍光標識したがん細胞を移植した後に、肝転移のみを促進する候補因子を転移前肝ニッチ形成因子(preMNF)と名付けた。本研究では、転移前肝ニッチ形成因子による肝転移促進の分子機序を明らかにするために、転移前肝ニッチ形成因子欠失マウスや転移前肝ニッチ形成因子トランスジェニックマウスを作出し、転移に対する効果を検証する。また、転移前肝ニッチ形成因子の血清中発現量に対し、ヒト臨床検体を用いて解析する。

### 2. 肝転移を決定づけるがん細胞シグニチャーの同定

肝臓を転移先として決定しうる、がん細胞側のシグニチャー候補因子をこれまでに同定しており(未発表データ)、まず、肝転移能を有するがん細胞において候補因子の発現を解析する。転移前肝ニッチ形成因子は液性因子であり、循環血液中にも含まれることから、転移前肝ニッチ形成因子によって肝転移シグニチャー因子の発現が制御される可能性についても検証する。

## [研究結果]

### 1. 転移前肝ニッチ形成因子による肝転移促進の分子機序

これまでに、肺転移における転移前ニッチ形成に関わる因子としてS100A8を同定してきたが、転移前の肝臓においてもS100A8の発現上昇が認められた。さらに、S100A8中和抗体がマウス肝転移を抑制することから、S100A8は臓器に依存しない共通の転移前ニッチ形成因子であることが示唆された(論文投稿準備中)。また、S100A8を転移前ニッチ形成とがん微小環境形成に対する分子標的として、多価型ペプチド阻

害薬を開発した(PCT出願中)。

転移前肝ニッチ形成因子欠失マウスにマウス大腸がん細胞の培養上清を投与すると、野生型マウスと比較して、転移前ニッチ形成に関わる細胞群の肝臓への動員抑制が認められたこと、転移前肝ニッチ形成因子受容体欠失マウスにおいて、肝臓への転移が抑制されることから、転移前肝ニッチ形成因子は肝転移を制御することが示唆された(図1, 論文投稿準備中)。また、臨床検体を用いた解析において、大腸がんのステージと血清中転移前肝ニッチ形成因子の発現に相関があることを見出した(論文投稿準備中)。

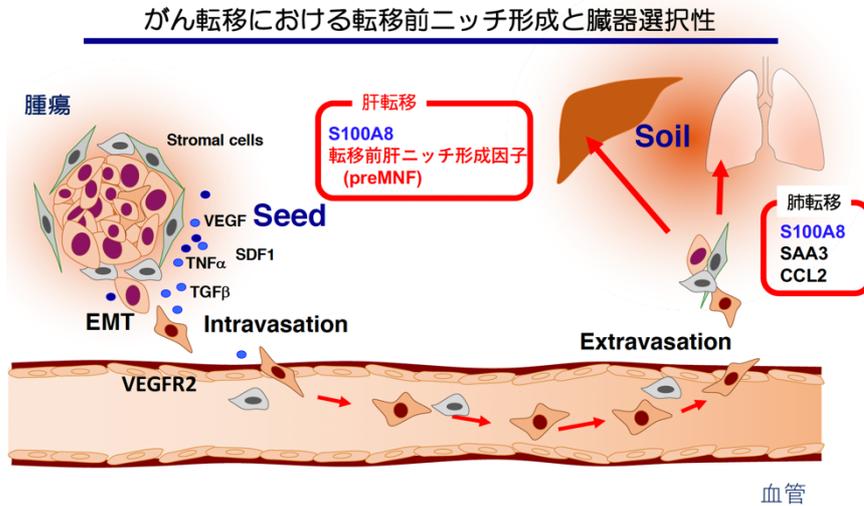


図1 がん転移における転移前ニッチ形成と臓器特異性

## 2. 肝転移を決定づけるがん細胞シグニチャーの同定

マウス肝転移巣から樹立したマウス大腸がん細胞株(colon38L, SL4, SL4L)と親株(colon38)を用いて、肝転移シグニチャー候補因子の発現を検証したところ、protein X, protein Yが転移巣から樹立した細胞株において、親株と比較して発現が高いこと(図2A)、protein Xは転移前肝ニッチ形成因子によって誘導されたことから、循環血液に含まれる転移前肝ニッチ形成因子によって発現制御される可能性が示唆された(図2B, 論文投稿準備中)。さらに、protein X, Yに対するshRNAをデザインし、shRNAをがん細胞に導入することで候補因子を人工的に枯渇した細胞を樹立した。今後樹立した細胞をマウスに移植し、肝臓、肺への転移数の数、大きさ等が親株として変動するかを検証し、臓器特異性を明らかにする。

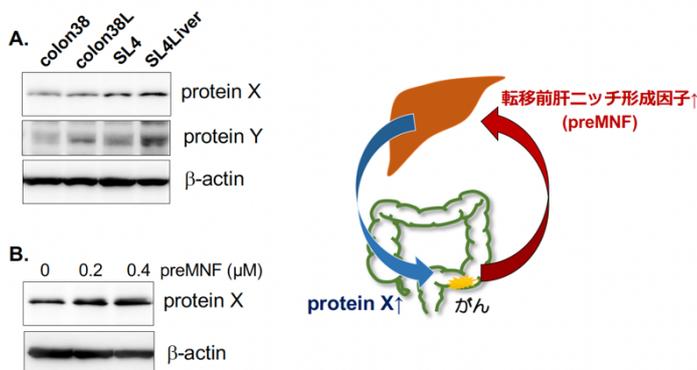


図2 肝転移能を有するがんシグニチャー候補と転移前肝ニッチ形成因子による制御

### [まとめと今後の展望]

近年、がんの増悪化の過程において、がん細胞自身の遺伝子上の変異に加えて、がんの周辺部に存在するがん微小環境が関与することが示唆されている。転移の過程においても、がん微小環境と類似した、がん細胞の生着にとって好環境、転移前ニッチをあらかじめ整えることが示唆されている。本研究では、主に肝

臓に転移する大腸がんに着目し、肝臓における転移前ニッチ形成の分子機序を解明することを目的とした。転移前肝ニッチ形成因子は、転移前ニッチ形成に関わる細胞の動員を制御することにより、肝転移を促進することが示唆された(論文投稿準備中)。これまでに、健常者や大腸がん患者の血清検体を用いて転移前肝ニッチ形成因子を測定し、転移前肝ニッチ形成因子の発現とステージに相関があることを見いだしており(論文投稿準備中)、今後、がん細胞側の肝転移シグニチャー因子の血中濃度を追加解析する。より肝転移との正相関を得ることができれば、早期肝転移予測コンパニオンマーカの開発を目指す。さらに、開発済みのS100A8阻害薬に加えて、肝転移を予防する目的として、転移前肝ニッチ形成因子を標的とした治療薬の開発を目指す。

さらに、S100A8はがん疾患だけでなく、S100A8は様々な炎症性疾患に関与しており、新型コロナウイルス感染症の重症化例において関与することを示唆した(発表論文1)。

本研究をご支援いただきました公益財団法人アステラス病態代謝研究会に心より御礼申し上げます。

#### [発表論文]

1. Deguchi A, Yamamoto T, Shibata N, and Maru Y. S100A8 may govern hyper-inflammation in severe COVID-19. *FASEB J.* **35**: e21798, 2021
2. Deguchi A, and Maru Y. Inflammation-associated premetastatic niche formation. *Inflamm Regen* **42**, 22, 2022.

#### [学会発表]

1. Maru Y and Deguchi A. Inflammation-associated premetastatic niche formation and cancer metastasis. Symposia, The 80th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. Sep 30, 2021, Yokohama, Japan

#### [出願特許]

1. 出願番号:PCT/JP2021/020095 国際公開番号:WO2021246265A1  
発明者:丸義朗、出口敦子、西川喜代孝、高橋美帆、大戸梅治  
発明の名称:S100A8阻害ペプチドとこれを含む疾患治療薬  
出願人:学校法人東京女子医科大学、学校法人同志社 出願日:2021年5月26日
2. 出願番号:特願2020-096367  
発明者:丸義朗、出口敦子、高橋美帆、西川喜代孝、大戸梅治  
発明の名称:S100A8阻害ペプチドとこれを含む疾患治療薬  
出願人:学校法人東京女子医科大学、学校法人同志社 出願日:2020年6月2日