

## 転移前および超早期の癌の転移の検出と治療法の確立

信州大学医学部 分子医化学

平塚 佐千枝

### (研究概要)

癌の治療において癌の転移を防御することは必須である。癌は種類によって、転移しやすい臓器があり、多臓器に転移しやすい癌も多い。人の癌の転移を調べるにあたって、動物モデルを用いるが、マウスの転移モデルは肺に自然転移するものが多い事が分かっている。癌が原発の部位で発生増殖したとき、転移前に転移しやすいとされる臓器の組織に、さまざまな変化をひき起こし、転移を有利に進める土壌をつくるのがマウスレベルで明らかとなってきた。この土壌は炎症様であり、関与する分子も炎症に深くかかわるものが多く、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)、ケモカイン CCL2, S100A8/A9-血清アミロイド蛋白-Toll-like 受容体を介するカスケードなどを中心とした炎症類似反応により形成されることが明らかとなってきた。

今回の研究では、この転移前の臓器の1つとして肺を用い、転移する前に局所的に集まる免疫担当細胞に焦点を当てた。結果は後述の研究の結果に詳細に述べるが、結論として、

- 1 免疫担当細胞は、担癌マウスの肝臓で教育を受け、その後に肺に移動する。
  - 2 転移前の土壌であるフィブリノーゲンの沈着部位に集積し、フィブリノーゲンの代謝と消去を行う。
  - 3 後に癌細胞が、肺に到着し侵入した際に、教育を受けた免疫担当細胞は、癌細胞を攻撃し、死滅させることができる。
- 上記の3点を明らかにした。

しかしながら、人においては、癌を有する患者の肺や肝臓などの臓器が、転移前に原発巣の影響を受け、転移が起こりやすい炎症様状態になっているか、それは限局性の現象なのか、またどのように診断していくか、さらには転移前あるいは転移の極早期に治療できるのかを探求することは未だ研究中で、今後の課題である。

### (研究の結果)

#### 実験の方法

担癌マウスにおいて、転移前に肺の限局した範囲 (focal area) で血管透過性が上昇しているという現象をもとに、実際にこのfocal areaに癌の転移の可能性が高いことを申請者は明らかにしていた。マウスの肺の転移を調べる系において、実際の自然転移の系で、微小転移が起きてしまった状態では、すでに転移してしまった癌からの影響が含まれてしまう。その為、癌の自然転移はほとんど起こさない担癌マウス作製や、癌細胞の培養上清の経静脈投与を行い、原発の癌の影響を個体レベルで調べる方法とした。肺の透過性亢進のareaに癌転移がおこりやすいかどうかを確認する実験では、作成した担癌マウスの透過性亢進areaに一致して、後に尾静脈から注入した標識癌細胞が集積するかどうかをアッセイ系とした。

## 結果（箇条書き）

- 1 肺の透過性亢進部位には、透過を止めるためと思われる、凝固に関与するフィブリノーゲンが沈着していた。
- 2 今回の研究ではこのフィブリノーゲンの沈着部位を消去する方法を探した。透過性亢進部位は局所性であることより、到達できるような細胞を探す事にした。
- 3 転移土壌には骨髓由来の細胞が集まるので、担癌マウスの血液中に、凝固に関与する分子がないか、遺伝子スクリーニングをした。その結果、非担癌マウスにくらべ、担癌マウスの白血球では、凝固系第10因子(FX)の発現上昇を認めた。
- 4 FXは、フィブリノーゲン消化に関与し、免疫染色でもFX陽性CD45陽性白血球が、フィブリノーゲン沈着部位に集まることが観察された。
- 5 凝固系因子は、肝臓が主な産生臓器で、FX陽性細胞も肝臓に多い事が分かった。そこで肺のFX陽性細胞は、肝臓由来であるという仮説をたてた。証明に用いたマウスはkikGRマウスで、緑の蛍光色素を持ち、紫光をあてると赤に色がかわり、細胞追跡が可能である。
- 6 肝臓から肺に移動した細胞を調べるとB220<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>NK1.1<sup>+</sup>陽性のNK様細胞であることが分かった。
- 7 この細胞が、フィブリノーゲンを消去できるか調べた。担癌マウス肝臓由来のB220<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>NK1.1<sup>+</sup>細胞を担癌マウスに経静脈投与すると、肺の転移前土壌のフィブリノーゲンを消化できることが分かった。この細胞をFX遺伝子欠損マウス由来の細胞にすると、フィブリノーゲン消化はできなかった。
- 8 さらにこの細胞は、インターフェロンを肺において産生上昇させ、試験管内で癌細胞と混ぜると、攻撃して死滅させる能力があることが分かった。

サマリーとして、このたびの担癌マウス由来のB220<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>NK1.1<sup>+</sup>細胞は、肝臓で教育をうける。その後、肺に移動する。FXを発現し、転移前の土壌を消去できる。さらに転移してきた癌細胞も攻撃可能である。このことから新しいタイプの抗転移細胞であることが分かった。  
今後は人で類似細胞があるか、作出可能か研究する予定である。

上記の内容は、下記の論文にて報告した。

**Hiratsuka S.**, Tomita T., Mishima T., Matsunaga Y., Omori T., Ishibashi S., Yamaguchi S., Hosogane T., Watarai H., Omori-Miyake M., Yamamoto T., Shibata N., Watanabe A., Aburatani H., Tomura M., High. KA., Maru Y. (2018) Hepato-entrained B220<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>NK1.1<sup>+</sup> cells regulate pre-metastatic niche formation in the lung. *EMBO Mol. Med.* e8643, doi: 10.15252/emmm.201708643