



腎明細胞癌の浸潤・転移性並びに薬剤耐性の分子基盤の解明

研究成果のポイント

- ・腎明細胞癌の主な悪性度促進因子は脂質メディエーターのリゾフォスファチジン酸（LPA）である。
- ・LPA は低分子量 G 蛋白質 Arf6 を活性化し，浸潤転移，薬剤耐性を促進する。
- ・この Arf6 経路は，非転移性上皮癌には存在しない間充織特異的蛋白質因子を含有する。
- ・Arf6 経路の遮断によって，浸潤転移，並びに，薬剤耐性を阻害できる。
- ・Arf6 経路因子群の高発現が，治療効果が期待できる腎明細胞癌を判別するバイオマーカーとなる。

研究成果の概要

腎明細胞癌は腎癌の 70~80%を占め，抗癌剤や放射線療法に対して抵抗性が高く，その 30~40%に転移性再発をみる極めて悪性度の高い癌です。この癌は上皮組織に由来しますが，転移性の高くなったものの多くは上皮様の形質を失い，浸潤能を獲得した間充織様形質に変化しています。今回，北海道大学大学院医学研究科の佐邊壽孝教授らの研究チームは，脂質メディエーターであるリゾフォスファチジン酸（LPA）が腎明細胞癌の主な悪性度促進因子であることを詳細な分子機構と共に明らかにしました。LPA は低分子量 G 蛋白質 Rho を活性化することが知られており，これまでは Rho 活性を介して癌悪性度に関与すると考えられてきました。今回，腎明細胞癌において LPA は Arf6 と呼ばれる別の低分子量 G 蛋白質を活性化し，浸潤転移，並びに，薬剤耐性を促進すること，その際，Arf6 が作動させる細胞内シグナル経路は，非転移性癌には発現しない間充織特異的蛋白質を含有するものであることを明らかにしました。病理標本解析から，この間充織特異的蛋白質をはじめ Arf6 経路因子群の高発現は患者予後不良と非常に強い統計的相関を示し，腎明細胞癌の悪性度や薬剤耐性を診断するための優れたバイオマーカーとなることも明らかになりました。腎臓は体液の様々な調節をする臓器ですが，LPA は体液においても容易に産生されます。今回の成果は，腎明細胞癌の悪性度進展の主な原因とその対処可能性を明らかにしたものと評価されます。

本研究は，当研究室の橋本 茂特任准教授が担当し，慶應義塾大学医学部の大家基嗣教授，三上修治専任講師らのグループとの共同研究により行われました。

論文発表の概要

研究論文名 : Lysophosphatidic acid activates Arf6 to promote the mesenchymal malignancy of renal cancer
(LPA は Arf6 を活性化し腎癌の間充織型悪性度を亢進する)

著者 : 橋本 茂¹, 三上修治², 杉野弘和¹, 吉河 歩¹, 橋本あり¹, 小野寺康仁¹, 古川聖太郎¹, 半田 悠¹, 及川 司¹, 岡田保典², 大家基嗣², 佐邊壽孝¹ (1. 北海道大学 2. 慶應義塾大学)

公表雑誌 : Nature Communications

公表日 : 日本時間 (現地時間) 2016 年 2 月 8 日 (月) 午後 7 時 (英国時間 2016 年 2 月 8 日 (月) 午前 10 時) (オンライン公開)

研究成果の概要

(背景)

癌の脅威はその浸潤能, 転移性再発や治療抵抗にあります。ヒトにおける癌の多くは上皮組織に由来し, 悪性度進展に伴い, 上皮-間充織形質転換に類似した事象が誘導され, 高い浸潤性や転移性, 場合によっては幹細胞的性質も獲得されると考えられています。また, 最近の研究によって, 癌の示す間充織形質が化学療法など様々な治療に対する抵抗性の本質であることが指摘されています。しかし, 癌間充織形質の本体や, それを作動させる細胞内シグナル経路はこれまで不明でした。

本研究グループはこれまで乳癌を主な研究対象とし, その浸潤転移に関する分子機構を世界に先駆けて明らかにしています。この数年においては, 研究範囲を腎癌など他の癌種にも広げ, また, 浸潤転移のみならず, 治療耐性をも視野に入れた研究展開を行ってきました。今回は一連の研究成果の一端であり, 薬剤耐性も含めた腎明細胞癌悪性度進展の分子的基盤を明らかにしました。

(研究手法)

これまで, 乳癌研究で培った研究手法と知識を腎癌研究に応用し, 腎明細胞癌の悪性度進展を主導する根本的シグナル経路を解析しました。病理標本解析やその統計学的処理, 動物実験も行い, 得られた結果に対する多角的検討と確定を行いました。

(研究成果)

腎明細胞癌において, LPA が G 蛋白質共役受容体 (7 回膜貫通型受容体) を介して Arf6 を活性化し, 間充織特異的蛋白質因子を含有する悪性度進展を促す分子機構を明らかにしました (図参照)。これまで, LPA は Rho を活性化することによって癌悪性度に関与すると考えられていましたが, 今回, LPA による癌悪性度進展には Rho 活性は必要ではないことも明らかにしました。Arf6 経路を遮断すると, 腎明細胞癌の浸潤転移を強く阻害し, 薬剤耐性も著しく軽減することができました。病理標本解析から, Arf6 経路因子群の高発現は患者予後不良と非常に強い統計的相関を示し, 腎明細胞癌の悪性度や薬剤耐性を診断するための優れたバイオマーカーとなることも明らかとなりました。

(今後への期待)

我が国では, 癌の早期発見や予後不良を推定するためのバイオマーカーを同定しようとする研究がまだまだ多く行われていますが, そのようなバイオマーカーは対応する治療法とセットでなければ, 癌になってしまった人々にはあまり大きな意義をもたらしません。今回の研究成果は, 悪性度や薬剤耐性を予測できるバイオマーカーを, 分子標的と共に提示したものです。今後, 腎癌患者の末梢血癌細胞や転移部での解析も予定しており, 過剰で無駄な治療を避け, 効率良い効果的治療法の開発につながるものと期待されます。

お問い合わせ先

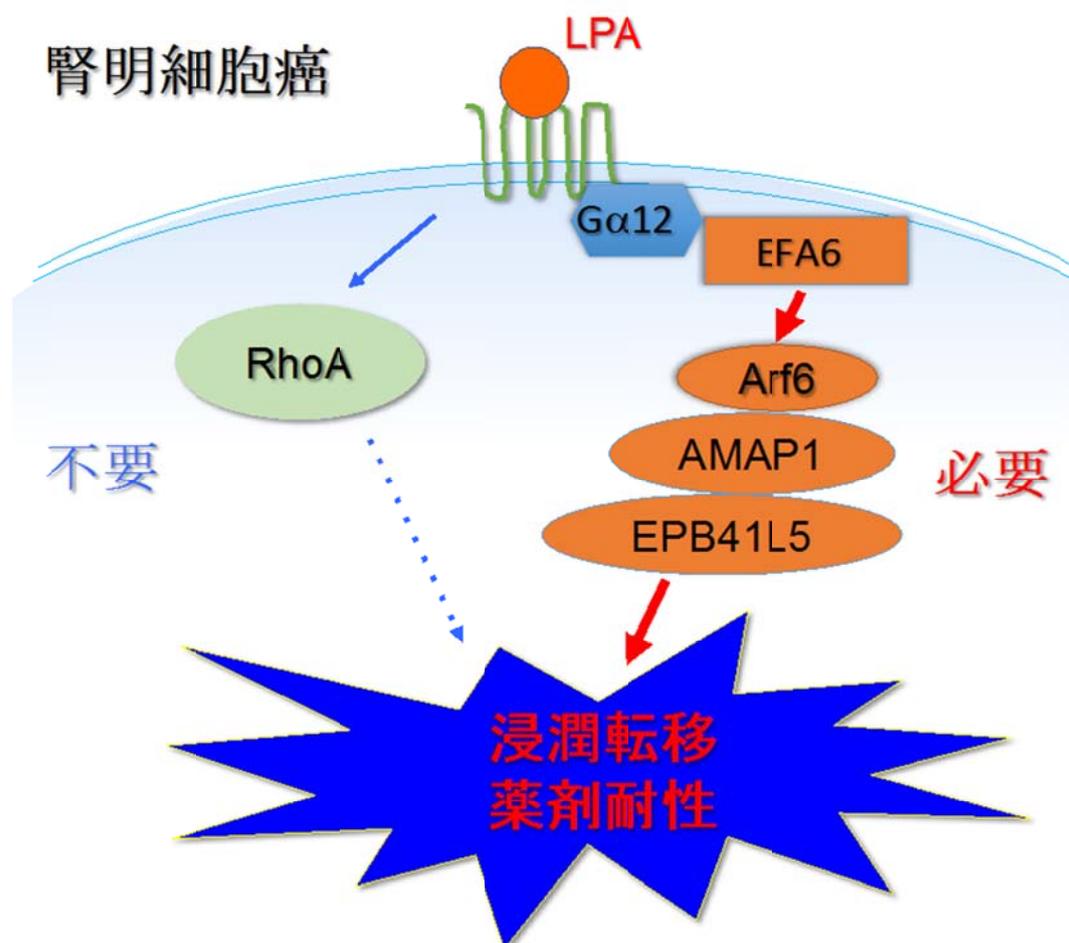
所属・職・氏名：北海道大学大学院医学研究科生化学講座分子生物学分野

教授 佐邊 壽孝（さべ ひさたか）

TEL：011-706-5044 FAX：011-706-7865 E-mail：sabeh@med.hokudai.ac.jp

ホームページ：http://www.hucc.hokudai.ac.jp/~g21001/

【参考図】



図：Arf6 シグナル経路を介した腎明細胞癌の浸潤転移及び薬剤耐性の促進

LPA からの刺激を受けた受容体がヘテロ三量体 G 蛋白質 Gα12 をグアノシン三リン酸 (GTP) 型へと変換することにより活性化し、グアニンヌクレオチド交換因子の一つである EFA6 がリクルートされ、Arf6 を GTP 型へと変換することにより活性化する。引き続いて、Arf6 のエフェクター分子である AMAP1、さらに、間充織特異的蛋白質 EPB41L5 が結合することにより、癌の浸潤転移及び薬剤耐性を促進するシグナルが伝達される。