

本件の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。
 TV・ラジオ・WEB … 日本時間 平成 28 年 9 月 2 日(金)午前 3 時
 新聞 … 日本時間 平成 28 年 9 月 2 日(金)朝刊

平成 28 年 8 月 30 日

がんは腫瘍ホットスポットに生じる ～運命を左右する組織構造～

■ 概要

国立遺伝学研究所の田守洋一郎助教とフロリダ州立大学のウーミン デン教授の研究グループは、がん細胞が上皮組織内の特定の場所（腫瘍ホットスポット）で腫瘍形成を始める仕組みを明らかにしました。

過去数十年間にわたるがん研究の積み重ねから、がん遺伝子や、がん抑制遺伝子の変異ががんの原因になること、そして、変異細胞（前がん細胞）が正常な上皮組織に出現して異常に増殖すると腫瘍が生じることなどが明らかにされてきました。しかし、この異常な増殖が始まるがん最初期段階の仕組みはよくわかっていませんでした。

本研究では、モデル生物であるショウジョウバエの上皮組織において、前がん細胞が腫瘍形成を起こす場所（腫瘍ホットスポット）と起こさない場所（腫瘍コールドスポット）があることを発見しました。組織の大部分を占めるコールドスポットでは、前がん細胞は上皮組織から排除されて死んでいくのに対し、ホットスポットに出現した前がん細胞は上皮組織からはみ出て異常な増殖を開始します。また、ホットスポットでは組織構造がもともと少し異なっており、この違いが前がん細胞の運命を左右していることがわかりました。組織構造の少しの違いが前がん細胞の運命を左右するという考えは今までになかったものです。この新しい発見によって、がん発症の仕組みの理解がさらに進むものと期待されます。

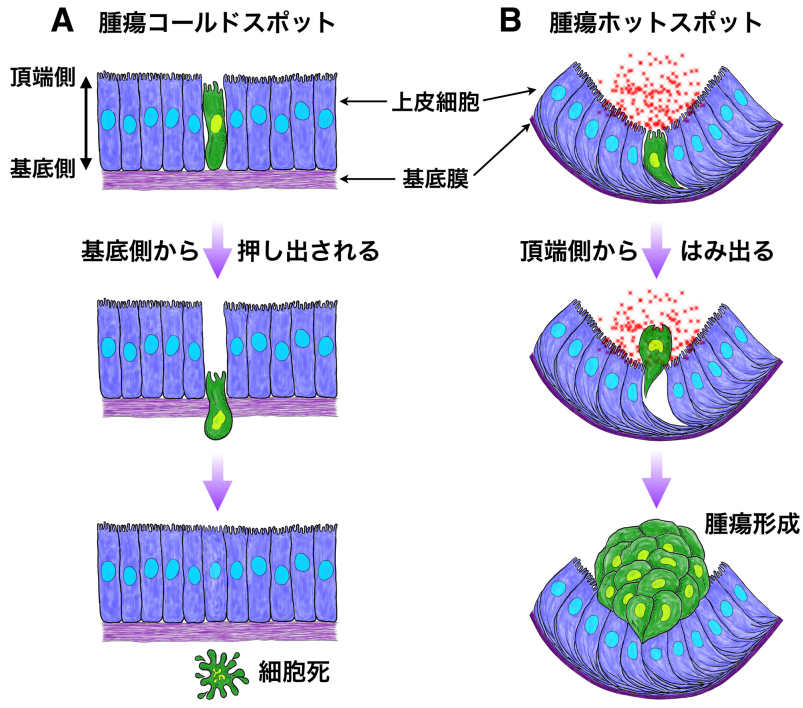


図 1：腫瘍ホットスポットで腫瘍が形成される仕組み。

(A) 上皮組織の腫瘍コールドスポットに現れた前がん細胞（緑色）は、基底側から押し出されて細胞死を起こして組織から排除される。

(B) 腫瘍ホットスポットに現れた前がん細胞は、頂端側からはみ出る。ホットスポットの頂端側には発がんに関与するシグナル（JAK/STAT 経路）の活性化因子（Upd：赤）がもともと多く分泌されており、前がん細胞は Upd を取り込むことによって異常な増殖を始める。紫：基底膜。

■ 成果掲載誌

本研究成果は、平成 28 年 9 月 1 日午後 2 時（米国東部時間）に米国オンラインジャーナル PLOS Biology に掲載されます。

論文タイトル：Epithelial tumors originate in tumor hotspots, a tissue-intrinsic microenvironment. (上皮組織の腫瘍は、組織内在性の微小環境、腫瘍ホットスポットから生じる)

著者：Yoichiro Tamori, Emiko Suzuki, Wu-Min Deng（田守 洋一郎、鈴木 えみこ、ウーミン デン）

■ 研究の詳細

● 研究の背景

がんの原因となる変異細胞（前がん細胞）が出現しても、それが必ず腫瘍に成長するわけではありません。前がん細胞が上皮組織の秩序から逸脱して過増殖を起こすと腫瘍が生じ、がんの初期段階につながります。ところが多くの前がん細胞は、隣接する正常細胞との競合現象（細胞競合）によって上皮層から押し出され、細胞死を起こして組織から除去されることが近年の研究からわかってきました。つまり、正常な上皮組織は、組織の秩序を乱す前がん細胞のような細胞を認識して除去することによって、組織の恒常性を保っています。一方で、前がん細胞がこのような仕組みを逃れて腫瘍形成を開始する、がんの最初期段階の仕組みは明らかになっていませんでした。

● 本研究の成果

本研究では、前がん細胞が腫瘍形成を起こすか否かは、上皮組織内の場所によって決まることを発見しました。実験には、ショウジョウバエの上皮組織を用いました。ショウジョウバエと哺乳類とでは、発がんに関連する重要な遺伝経路や、上皮細胞の基本構造が共通しているため、ショウジョウバエをがん研究のモデルとして用いることができます。

組織のほとんどの場所（コールドスポット）では、前がん細胞は上皮層の基底側から押し出されて死んでいきます。一方、ある特定の部域（ホットスポット）に出現した前がん細胞は、異常な増殖を開始することがわかりました。ホットスポットの前がん細胞は、上皮層の基底側ではなく頂端側からはみ出します。

ホットスポットは、上皮層が折れ曲がってひだになっている場所に位置しています（図 2A）。この組織構造を詳しく解析したところ、コールドスポットではまっすぐな細胞が並んでいるのに対して（図 1A）、ホットスポットの細胞は基底側で折れ曲がって複雑に絡み合い、基底膜が固く重なり合っていました（図 1B）。すなわち、ホットスポットでは基底側に通り抜けにくい構造となっているために、前がん細胞が頂端側からはみ出ると考えられます。さらに、ホットスポットでは発がん性シグナルの一つとして知られる JAK/STAT 経路がもともと活性化しており、頂端側からはみ出た前がん細胞はこの刺激を受けて異常増殖を始めることを、遺伝学的な実験から明らかにしました。

これらの発見は、腫瘍形成が起りやすい場所が組織内にもともと存在することを示しており、がんの発生に対する今までにない考えを提起するものです。

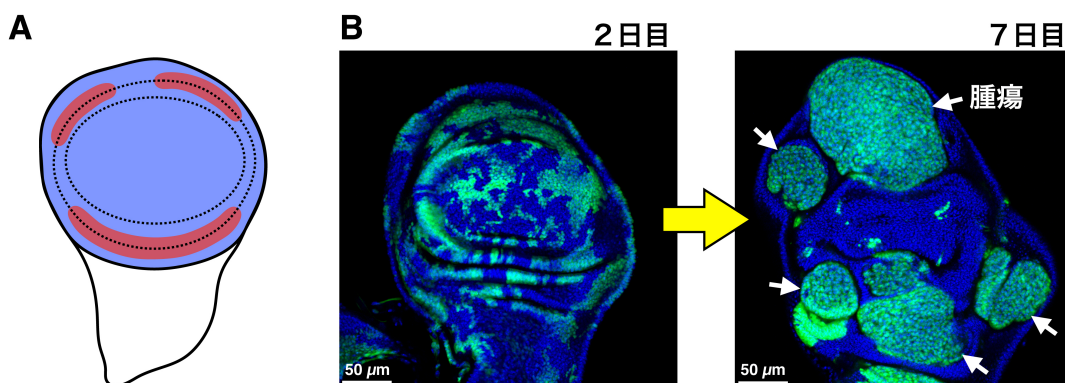


図 2：腫瘍ホットスポットにおける前がん細胞の腫瘍化。(A) 上皮組織の実験モデルとして用いたショウジョウバエ翅原基（青い部分）の模式図。腫瘍が頻発する部位（腫瘍ホットスポット）を赤色で示している。点線は上皮がひだになっている場所を

表す。(B) 翅原基にモザイク状に作り出した前がん細胞 (がん抑制遺伝子 *scribble* の発現が抑制された細胞) (緑色) が、ホットスポットにおいてのみ異常な増殖を起こして腫瘍化する (右写真矢印)。青 : DAPI による核染色。

● 今後の期待

我が国におけるがんの罹患数は本年初めて100万例を越す予測結果が算出され、がんを理解するためのがん生物学研究の重要性はますます高まっています。今回の発見はショウジョウバエの上皮組織を用いた研究によるものですが、本研究でモデルとしているがん抑制遺伝子及び JAK/STAT 経路などの発がんに関連する重要遺伝経路、さらに上皮細胞の基本的な構造等は哺乳類においても共通しています。また、これまでの臨床病理研究で、腫瘍は組織の境目 (例えば、食道と胃の境目など) に形成されやすいという報告もあり、今回の発見との関連が示唆されます。今回の研究成果は、上皮がんにおける腫瘍形成開始の基本メカニズムの理解につながるものと期待されます。

■ 用語解説

- (1) **上皮組織** : 体の表面や器官の内面などを覆う組織で、基底膜上に並んだ上皮細胞から成る。がんの 80%以上は上皮組織に由来する。
- (2) **上皮細胞** : 上皮組織を構成する細胞。頂端部-基底部に沿った極性があり、基底側では基底膜上に接着している。
- (3) **がん抑制遺伝子** : がん化を促進する機能を持つ「がん遺伝子」に対し、発がんを抑制する機能を持つ遺伝子。
- (4) **前がん細胞** : がんになる可能性を持った変異細胞。細胞構造に異常を伴うこと (異形成) が多い。

■ 研究体制と支援

本研究は国立遺伝学研究所 構造遺伝学研究センター 遺伝子回路研究室の田守洋一郎助教が中心となり、フロリダ州立大学のウーミン デン教授との共同研究として行われました。本研究の遂行にあたり、国内では、文部科学省科研費 研究活動スタート支援 (26891025)、萌芽研究 (15K14386)、新学術領域研究「細胞競合」(15H01500)、上原記念生命科学財団による支援を受けました。

■ 問い合わせ先

<研究に関すること>

- 田守 洋一郎 (たもり よういちろう)
情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 遺伝子回路研究室 助教

<報道担当>

- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 リサーチ・アドミニストレーター室
清野 浩明 (せいの ひろあき)