

## 転移性がん微小環境を制御する局所・全身性シグナルの解明

### [1] 組織

代表者：中嶋 悠一朗

(東北大学学際科学フロンティア研究所)

対応者：菅野 新一郎

(東北大学加齢医学研究所)

安井 明

(東北大学加齢医学研究所)

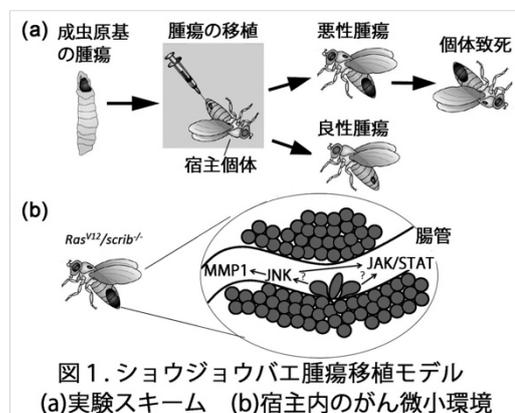
研究費：物件費 15 万

### [2] 研究経過

がんは現在も先進国での死因の上位に位置し、特に転移は悪性腫瘍の特徴であるとともに、患者を死にいたらしめる重篤症状の1つである。がんの進展には腫瘍細胞への変異の蓄積だけでなく、腫瘍細胞と周囲の非腫瘍細胞間での相互作用からなる「微小環境」の形成や、腫瘍が分泌する因子によって全身の臓器の恒常性が破綻する「全身性応答」の重要性が示唆されている。しかしながら、どのような腫瘍由来の因子と宿主環境の相互作用によって全身性応答が制御され、また全身性応答と微小環境が互いにどのように影響するのか、その仕組みの多くは不明である。本研究では、申請者が確立したショウジョウバエ腫瘍組織の移植モデルを用いて、転移性がんの微小環境を制御する局所・全身性応答の分子メカニズムを体系的に明らかにすることを目的とした。

ショウジョウバエ腫瘍組織の成虫個体への移植によって、悪性腫瘍が引き起こす症状の多くが宿主個体で観察される。これまでに、非腫瘍組織でストレスシグナルの上昇とそれに伴う腫瘍増殖という、腫瘍細胞との微小環境の形成が観察され、また悪性腫瘍は全身の代謝状態の変化やオートファジーの誘導を伴うことから、腫瘍、微小環境、全身性応答という相互作用の存在が示唆された(図1)。この系において、宿主生体内での非腫瘍組織の遺伝子発現や体液中のタンパク質・代謝産物をオーミクス解析することで全身性応答に関与する因子を見出し、遺伝学的手法によってそれら因子の微小環境への関与を明らかにする。

加齢研担当教員である菅野博士、安井博士らとともに、トランスクリプトームやプロテオームの詳細なバイオインフォマティクス解析を行うことで、関与因子のネットワーク解析およびキー分子やパスウェイの



絞り込みを行う。また、キー分子については安井博士、菅野博士らと相互作用タンパク質をプロテオミクス解析する。さらにヒト細胞での結果と比較解析することで、腫瘍進展に関与する重要な共通因子が見出されることが考えられる。本研究の遂行によって、生体内での腫瘍・非腫瘍間および臓器間コミュニケーションを制御する分子基盤を解明することを目指している。

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

(1) ショウジョウバエ腫瘍移植モデルを使った解析から、腫瘍-宿主間コミュニケーションにおける非腫瘍組織での JNK や JAK/STAT、ROS を含めたストレス応答を見出した。またそれらシグナルに関する因子を遺伝学的に操作(機能阻害)することで、宿主腸管における抗腫瘍機能や血球細胞のがん微小環境形成への寄与を明らかにした。

(2) 宿主腸管における RNA-seq 解析を行うことで、腫瘍-宿主間相互作用に関与する可能性のある候補因子を得ることができた。GO 解析から、特に発現変化が顕著であった分泌因子に対して、ヒトオルソログについて注目してヒトがんでの変異の高いものについて調べたところ、がん化の細胞間コミュニケーションに関与する因子、またさまざまなシグナル形成に関与するコンポーネントを見出した。今後、ヒトのがんで関与が示唆される因子を中心にして、ショウジョウバエのがんモデルにおける機能解析や、それらタンパク質間の相互作用解析をヒト細胞で行っていく予定である。

### (3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究では、腫瘍-宿主間コミュニケーションにおける局所的な相互作用と全身性応答に着目することで、がんの進展に関与する分子、細胞、個体の表現型を1つの生体モデルで解析することができる。また、オームクス解析と遺伝学的操作を組み合わせることで宿主因子を起点とした生体内での腫瘍と非腫瘍間相互作用を制御する分子基盤の解明が期待できる。ショウジョウバエで見つけた関与因子については、ヒトタンパク質におけるプロテオミクス解析によって、保存された因子の同定につながり、その知見は新規のがん治療法にも示唆することが期待される。

### [4] 成果資料

平成 30 年度内における本研究成果を示す論文はない。関連する論文成果および学会・研究会発表を以下に記す。

原著論文:

**\*Nakajima, Y.** “Mitotic spindle orientation in epithelial homeostasis and plasticity” *The Journal of Biochemistry*, 164 (4): 277-284, 2018.

学会・研究会発表:

(1) “ショウジョウバエ腸管の生理的および病態変化における細胞ダイバーシティーの理解に向けて” 中嶋悠一朗, 長谷川景太, 田中芳音, 倉永英里奈. 第41回日本分子生物学会年会 (2018年11月)

(2) “Investigation for tumor-host interactions in the Drosophila tumor microenvironment” Keita Hasegawa, Erina Kuranaga, Yu-chiro Nakajima. JDRC13@Kyoto (2018年9月)