

ケモカイン、がん転移研究のニューフェイス ～リンパ球の体内挙動とがん転移の類似性～

富山大学和漢医薬学総合研究所 小泉桂一

緒論：ケモカインによるリンパ球の生体内での移動

比較的分子量 (8 -14 kDa) の分泌タンパク質であり、細胞遊走活性を有する (Chemotactic Cytokine, chemokine) ケモカインは、各組織から定常的または誘導的に産生されている。一方で、リンパ球は種々ケモカイン受容体を発現しており、これら受容体を介して生体内での各組織への移行が厳密に制御されている。

第一部：がん細胞に発現するケモカイン受容体とがん転移

ケモカイン受容体 CXCR4 と胃がんの腹膜播種

(安本、小泉ら Cancer Res. 66:2181-7. 2006. より)

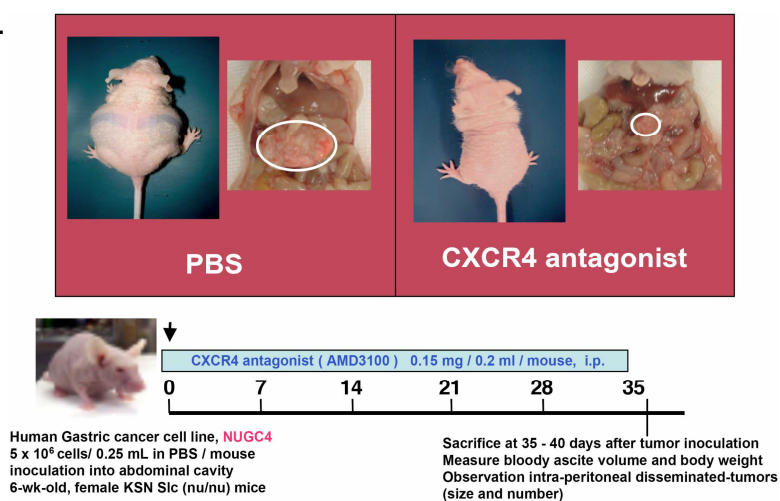
2001年、Mullerらはケモカイン受容体である CXCR4 が乳がん細胞にも発現しており、乳がん細胞は肺より産生されるケモカイン CXCL12 に導かれ、肺へ転移する事実を nature 誌に報告した。この報告により、がん研究のニューフェイスであるケモカインが注目され、現在、がん細胞上のケモカイン受容体に対するがん転移分子標的治療方法の開発が模索されている。

さて、胃がんの腹膜播種は、胃がんの治療を困難にしている要因であり、克服すべき課題である。我々は、昨年度、胃がんの腹膜播種に対するケモカインの関与および新たな治療戦略を報告した。

まず初めに、ヒト胃がん細胞株に関して、種々ケモカイン受容体の発現を調べた結果、原発巣由来に比して腹膜播種由来ヒト胃がん細胞株において、CXCR4 受容体の発現が高いことを見いだした。CXCR4 受容体のリガンドであるケモカイン CXCL12 は、がん性の腹水が形成されている腹膜中皮細胞から高濃度に産生されている事、これら CXCL12 は、胃がんの腹膜播種由来の細胞株に対して、遊走能力を付与だけでなく、増殖も亢進する事を確認した。従って、これらヒト胃がん細胞株をヌードマウスの腹腔に移植し、腹膜播種を形成させたモデルに対

して、CXCR4 受容体アンタゴニスト AMD3100 を投与したところ、著名な腹水貯留の減少および腹膜播種の抑制が確認された（図 1.）。さらに、46 症例の胃がん原発巣に対して、免疫組織化学染色を行った結果、CXCR4 受容体発現症例は、腹膜播種形成の可能性が高いという臨床統計学的な知見を得た。これらの結果から、今後、CXCR4 受容体を標的とした新たな胃がんの腹膜播種に対する分子標的治療の開発が期待される。

図 1.



第二部：がん細胞から産生されるケモカインとがんの進展・予後 ケモカイン CXCL16 と大腸がんにおけるリンパ球浸潤および予後 （北條、小泉ら Cancer Res.リバイス中より）

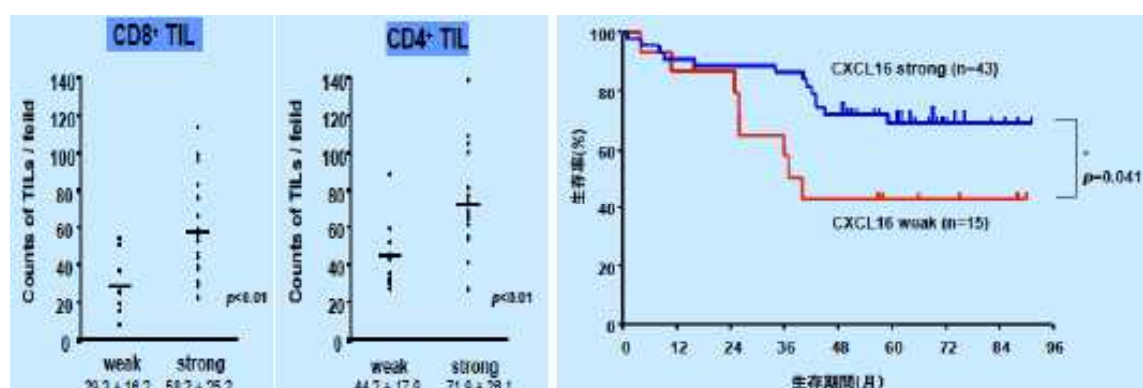
第一部で述べたように、我々はこれまでに、がん細胞に発現しているケモカイン受容体とがん転移の臓器選択性を明らかとするために、数多くの臨床症例に対してケモカイン受容体発現のスクリーニングを行ってきた。その過程で、予期せぬ事に、ケモカイン受容体ではなく、ケモカイン自身を発現している症例を見出すことができた。先にも述べたが、ケモカインは本来、正常組織に発現しており、その組織へ免疫細胞の遊走・定着させる事が主な役割と考えられてきた。

そこで、がん細胞で産生されるケモカインも、種々のリンパ球いわゆる腫瘍浸潤リンパ球 (TILs) を、がん組織に誘導することが可能であり、その結果、患者の予後等に影響を与えるのではないかと仮説を立てた。

CXCL16 は最近クローニングされたケモカインであり、その受容体 CXCR6 は、活性化 CD4、CD8 T 細胞や NKT 細胞など、いわゆるキラー活性を有するリンパ球に発現している。興味深いことに、この CXCL16 は大腸の正常粘膜部位では発現は確認できないが、大腸がん部位では顕著に発現誘導が起こっていた。また、前がん病変のアデノーマでも CXCL16 の発現が確認できたことから、がん化に伴い発現してくると思われる。さらに、58 例の臨床症例において CXCL16 の免疫組織染色を行い、CXCL16 陽性群と陰性群の二群に分類した。この二群に関して、大腸がん組織への CD4 及び CD8T 細胞の浸潤数を計測した結果、CXCL16 陽性群で陰性群と比較して有意に、その浸潤細胞数が増加していた（図 2.）。さらに、この CXCL16 陽性群は陰性群と比較して、予後が良好であることが明らかとなった（図 2.）。現在検討中ではあるが、臨床上的観点から予後が良好であった結果は、CXCL16 陽性群では、がん転移の発生の低下に起因していたと考えられる。TILs の浸潤と予後良好の相関性は以前より報告されていたが、TILs の誘導機序は未だ不明である。

本結果は、がん細胞自身が産生するケモカインによって TILs が誘導され、生体防御に有利働く可能性を示唆する内容であり、ケモカインによる新たながん免疫監視システムの解明が期待される。

図 2.



謝辞 本研究に関して、ご助言、ご助力を頂きました病態生化学分野のチームの皆様、金沢大学がん研究所・安本和生医師、近畿大学医学部細菌学・中山隆志講師、義江修教授、本学医学部第二外科・北條荘三医師、塚田一博教授に感謝致します。また、終始ご指導を頂きました病態生化学分野・済木育夫教授に深く感謝致します。

略 歴

小泉桂一

2000年3月：大阪大学大学院薬学研究科博士課程後期・薬剤学分野 修了

2000年9月：アメリカ国立衛生研究所（NHLBI/NIH）博士研究員

2001年4月：富山医科薬科大学和漢薬研究所・助手に赴任

2006年10月：大学統合により富山大学和漢医薬学総合研究所・助手
現在に至る。