

炎症力スケードと治療標的分子

富山大学和漢医薬学総合研究所
准教授 櫻井 宏明

はじめに

「炎症とがん」の関係は、100年以上にもわたり議論を続けてきた研究課題であるが、ようやくその実体が浮かび上がってきた。感染や化学物質などによる炎症発がんの分子基盤が相次いで報告され、がん転移の過程においてもその重要性が明らかになってきた。特に、がん微小環境や転移ニッチなどの研究の発展は目覚しく、炎症によるがん悪性化・進展機構の解明とその制御に注目が集まっている。

関節リウマチなどの自己免疫疾患に目を移せば、炎症反応の制御によって治療成績は著しく向上した。その治療標的分子が、腫瘍壞死因子 TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) である。TNF- α は炎症力スケードの上流に位置し、炎症反応の主役としての地位が確立されている。ところが、「炎症とがん」、「炎症と TNF- α 」に関する認識とは異なり、TNF- α に腫瘍促進活性があることは腫瘍壞死因子という名前から単純には受け入れられてこなかった。そこで、本講演では、主に腫瘍促進因子としての TNF- α の機能について、我々の最近の研究成果を交えて紹介するとともに、炎症力スケードを標的とした新しい治療薬の開発の可能性について言及したい。

1. TNF- α は腫瘍促進因子である

19世紀末にニューヨークの外科医ウィリアム・コーリーは、死滅した細菌を患者に投与し、がんを縮小させることに成功した。それから70年以上後に、その活性の本体として、つまりがん細胞を殺す因子として TNF- α は同定されたのである。その後、TNF- α を抗がん剤として開発する研究が精力的に行なわれたが、副作用などの問題から臨床応用にはいたっていない。

このような歴史的背景から、TNF- α が発がんや転移を促進するという考え方は素直に受け入れられなかつた。1990年代になり、TNF- α を発現させたがん細胞を移植したり、がん細胞を移植する直前に TNF- α を腹腔内投与したりすることにより、逆に転移が促進することが報告された。そして、1999年によく TNF- α 欠損マウスで皮膚化学発がんが著明に減少することが報告され、腫瘍促進因子としての動かぬ証拠が得られたのである。そして21世紀に入り、TNF- α の腫瘍促進作用がクローズアップされるようになっているが、これは慢性炎症によつて間質細胞やがん細胞から產生される比較的少量の TNF- α の機能を見ていると考えられている。つまり、腫瘍隨伴マクロファージなどの骨髄由来細胞、血管・リンパ管内皮細胞、線維芽細胞などの間質細胞とがん細胞の相互作用が様々な面からがん悪性化・進展を促進しており、この多くのプロセスに TNF- α が重要な役割を果たしている（図1）。



図1. がん微小環境における TNF- α の機能 (文献4)

2. TNF- α シグナルとがん転移

TNF シグナルは、プロテインキナーゼ TAK1 の下流で NF- κ B と MAPK に分岐している。我々は、マウス大腸がん細胞株 colon 26 をディッシュ上で 6 時間 TNF- α 刺激した後、そのがん細胞を尾静脈、または門脈内に移植すると、それぞれ肺、または肝臓への転移が増加することを報告している(1)。この結果は、間質との相互作用における TNF- α の効果を考慮しなくても、がん細胞内の TNF- α シグナル

ルを活性化するだけで転移能が亢進することを示している。したがって、がん細胞内の TNF- α シグナルがどのような経路で、どのような遺伝子の発現を介して転移能を促進しているのかを理解することも重要である。我々は、これまでに TAK1 やその下流の NF- κ B と MAPK が転移能の亢進に関与していることを突き止めている。最近、上皮細胞が運動能や浸潤能を持つ間葉系細胞の性質を獲得する現象である上皮一間葉一転換 (EMT) が、がん悪性化・進展に関与していることが注目されている。EMT は主に TGF- β によって制御されているが、TNF- α がこれを促進していることが示されており、現在その制御に関わるシグナル伝達系の解析を進めている。

3. 炎症シグナル因子としての EGFR の新しい機能

がん微小環境内では、がん細胞自身や間質細胞から様々な増殖因子やサイトカインが分泌されており、それらのシグナルのクロストークに関する研究が必須である。例えば、腫瘍随伴マクロファージなどから產生される上皮増殖因子 EGF は、がん細胞の増殖だけでなく遊走や浸潤にも関わっている。EGF 受容体 (EGFR) はリガンド結合によりホモ二量体を形成し、細胞内のチロシンキナーゼドメインを介して細胞内にシグナルを伝達する。様々な腫瘍で EGFR の過剰発現が認められ、がん悪性化との関連性が詳しく調べられてきた。特に、一部の非小細胞肺がんではチロシンキナーゼドメイン内に活性化変異を生じており、gefitinib などの抗 EGFR 薬を用いた分子標的治療が実用化されている。

最近、演者らは EGFR が TNF- α シグナルの下流分子として機能していることを見出した (図2)。TAK1 によって活性化された ERK と p38 が、それぞれ EGFR の Thr-669 と Ser-1046/1047 のリン酸化を起こしていることがわかった (2,3)。また、p38 を介した Ser-1046/1047 のリン酸化によって EGFR がエンドサイトーシス (細胞内局在化) することも見出した。この EGFR 経路は、TAK1 を介して制御されている主要な細胞生存シグナルである NF- κ B 経路とは独立した新しい生存シグナルであることを明らかにした。しかも、この EGFR の機能には、自身のチロシンキナーゼ活性が関与しておらず、既存の抗 EGFR 薬が効かない新しいストレス応答機構として注目される。

現在、エンドサイトーシスの分子機構の解析を進めしており、その解析結果とともに、肺がん細胞の gefitinib 耐性機構における Thr-669 と Ser-1046/1047 リン酸化の機能解析についても紹介したい。

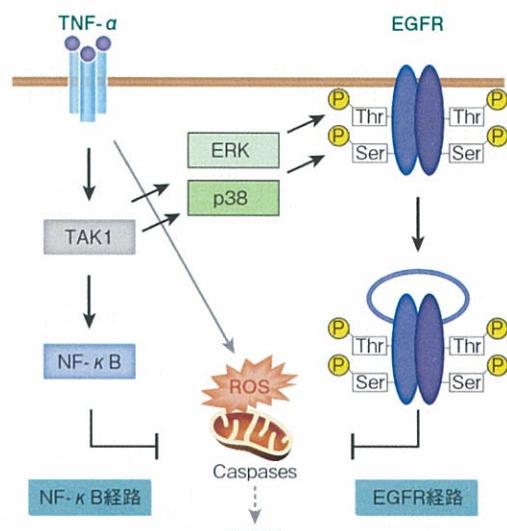


図2. TNF- α による EGFR の制御機構 (文献 4)

おわりに

TNF- α の多様な腫瘍促進作用から、TNF- α 阻害という新しい治療コンセプトに期待がかかっている。最近、自己免疫疾患で臨床応用されている TNF- α 阻害薬のがん領域での開発研究が進められてきた。卵巣がんや腎がんの一部の患者では、TNF- α 中和抗体 infliximab や可溶性 TNFR2 etanercept の有効性が証明されている。しかし、自己免疫疾患に対するような劇的な効果を示したわけではなく、今後、抗 TNF- α 療法は、化学療法剤や分子標的薬との併用療法を考える必要がある。このように、TNF- α 阻害薬、またはそのシグナル伝達を阻害する薬物が、がん転移などの慢性炎症関連病態の改善に応用されることを期待したい。

参考文献

- Choo M.K., et al: Int. J. Cancer 118: 2758-2764, 2006.
- Singhirunnusorn P., et al: J. Biol. Chem., 282: 12698-12706, 2007.
- Nishimura M., et al: Mol. Cell. Biol., 29: 5529-5539, 2009.
- 櫻井宏明, 細胞工学別冊「がん転移 臨床と基礎の羅針盤」, pp139-143, 2010.

略歴

氏名：櫻井 宏明（さくらい ひろあき）

現職：富山大学 和漢医薬学総合研究所 病態生化学分野 准教授

連絡先：〒930-0194 富山市杉谷 2630 番地

Tel: 076-434-7636

Fax: 076-434-5058

E-mail: hsakurai@inm.u-toyama.ac.jp

学歴：平成 2年 3月 岡山大学 薬学部製薬化学科 卒業

平成 4年 3月 岡山大学大学院 薬学研究科製薬化学専攻 修士過程 修了

平成 11年 1月 博士(薬学)、東京大学大学院薬学系研究科

「TAK1 が関与する新しい NF-κB 活性化機構の研究」

職歴：平成 4年 4月 田辺製薬株式会社 応用生化学研究所 研究員

平成 14年 4月 富山医科薬科大学 和漢薬研究所 病態生化学部門 助教授

平成 17年 10月 富山大学 和漢医薬学総合研究所 病態生化学分野 助教授

平成 19年 4月 富山大学 和漢医薬学総合研究所 病態生化学分野 准教授

現在に至る。

賞罰：平成 19 年度日本生化学会北陸支部奨励賞

「TAK1 シグナルによるがん悪性化の分子機構」

学会活動：日本生化学会（代議員：平成 21-23 年度、北陸支部幹事：平成 19-20 年度）

日本分子生物学会、日本癌学会、日本がん分子標的学会、日本がん転移学会

日本薬学会、和漢医薬学会、日本ケミカルバイオロジー学会