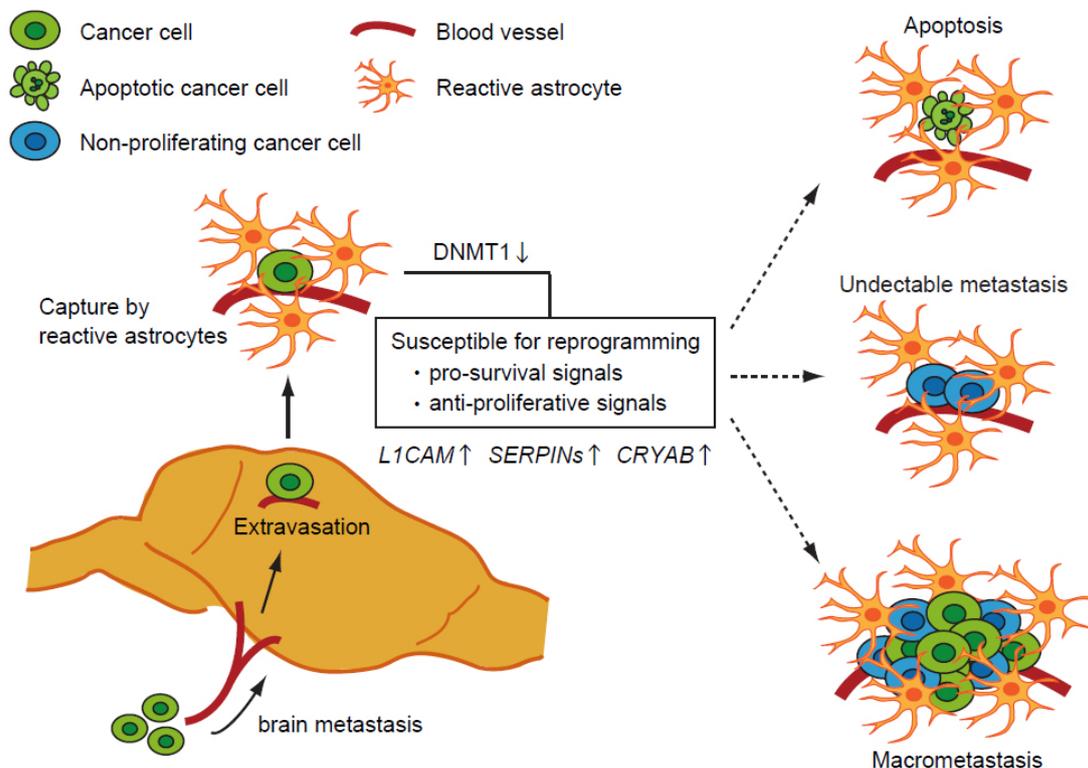


脳微小環境による脳転移がん細胞の運命決定機構

金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍細胞生物学研究分野

平田 英周

近年の研究により、がんの転移は進展の初期に起こり得ること、この早期転移がん細胞が休眠状態に移行し、何らかのきっかけで再増殖を開始してがん再発を引き起こすことが明らかとなっている。がん細胞の休眠移行・維持・破綻には臓器特異的な微小環境との相互作用が重要な役割を担っていると考えられているが、その機構には依然として不明な点が多い。我々はがん脳転移マウスモデルを用いた1細胞トランスクリプトーム解析により、休眠状態にある脳転移がん細胞が DNMT1 抑制に伴って誘導される遺伝子発現パターンを呈していることを見出した。この DNMT1 発現抑制には脳微小環境が深く関わっており、特に GFAP 強陽性となってがん細胞を取り囲む活性化アストロサイトと脳組織のやわらかい力学的基盤が、がん細胞の DNMT1 発現を低下させ細胞周期の進行を抑制することが明らかとなった。ところが驚くべきことに、この脳微小環境による DNMT1 の発現抑制は細胞周期の進行を抑制すると同時に、L1CAM・SERPIN・CRAYB など脳転移がん細胞の生存に必要な遺伝子の発現をも誘導することが明らかとなった。これらの結果から、脳微小環境による DNMT1 発現抑制が脳転移がん細胞のリプログラミングの契機となり、これによる生存シグナルと増殖抑制シグナルのバランスが、脳転移がん細胞のその後の運命決定に重要な役割を担っている可能性が示唆された。



がん脳転移に対する集学的治療として、原発巣の遺伝的背景に基づいた分子標的治療と放射線治療（全脳照射または定位放射線照射）の併用療法が行われている。また近年、チェックポイント阻害剤や CAR-T 療法などの免疫療法を試みる症例も報告されている。これらの治療法はいずれも一定の効果を示しており、良好なコントロールが得られている報告も散見される。しかしながらがん脳転移の根治には至っておらず、治療耐性の出現からほとんどの症例で再発・再増大が認められる。この一因としてがんの不均一性が指摘されており、ゲノム不安定性から絶えず多様性を生み出すがん細胞のみを標的とすることへの限界が指摘されている。これを克服するアプローチとして腫瘍微小環境を標的とした治療戦略が提案されており、線維芽細胞やマクロファージ、血管内皮細胞を標的とした治療法の開発が進んでいる。一方、脳組織の微小環境は他臓器とは大きく異なっており、がん脳転移における微小環境を標的とした治療戦略の研究開発は大きく遅れている。

我々の研究結果は活性化アストロサイトが転移性脳腫瘍における有力な治療標的候補であることを示唆しているが、これを検証するプラットフォームとして我々は最近、画期的ながん細胞とグリア細胞の *in vitro* 共培養系を確立することに成功した。この共培養系ではアストロサイト・オリゴデンドロサイト・ミクログリアを選別することなくやわらかい基盤上（Young's modulus < 0.1 kPa）にてがん細胞と共培養しており、これによって通常の培養法では DNA メチル化によって失われてしまうアストロサイトの可塑性を長期間に渡って保持することが可能となった。これまで、活性化アストロサイトはがん脳転移の初期にはがん抑制性を示し、脳転移の進展過程においてはがん促進性を示すことが報告されているが、アストロサイト機能変容の有無も含め、その分子機構に関しては依然として不明な点が多い。我々は独自に開発した *in vitro* 共培養系を用いた薬剤スクリーニングにより、活性化アストロサイトのがん促進性・抑制性を規定する特定の分子・シグナル伝達経路を同定することに成功した。

（参考文献）

Hirata E et al., *iScience* in press.

Hirata E and Sahai E. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2017.

Seifert H, Hirata E et al., *Pigment Cell & Melanoma Research* 2016.

Hirata E et al., *Cancer Cell* 2015.

【学歴】

- 2002年3月 京都大学医学部 卒業
2010年3月 京都大学大学院医学研究科 修了

【職歴】

- 2010年4月 京都大学大学院生命科学研究科 特定研究員
2010年6月 京都大学大学院生命科学研究科 助教
2011年9月 Cancer Research UK London Research Institute Research Fellow
2015年4月 Francis-Crick Institute Research Fellow (改組による)
2015年8月 金沢医科大学 講師
2018年9月 金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍細胞生物学研究分野 独立准教授

【所属学会】

- 日本癌学会
日本脳神経外科学会 (専門医・評議員)
日本脳神経外科コンgres
日本脳腫瘍学会
日本細胞生物学学会
日本メカノバイオロジー学会