

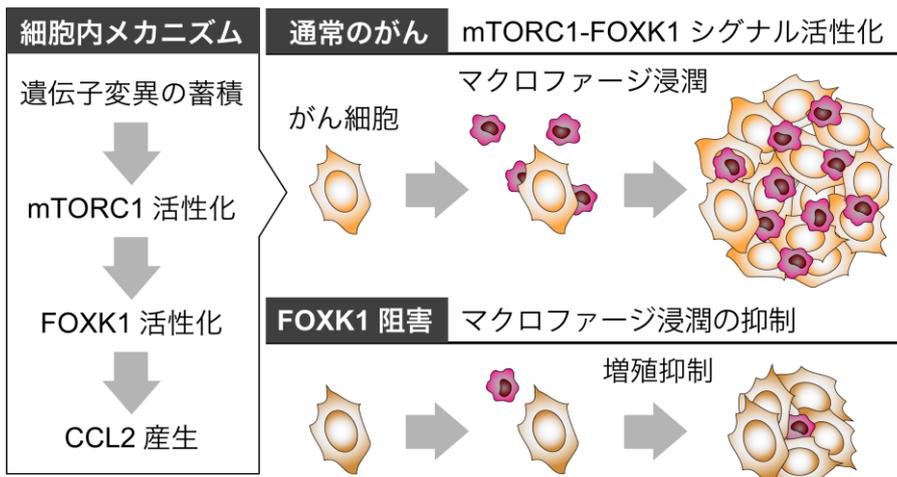
PRESS RELEASE (2017/11/29)

腫瘍にマクロファージが浸潤する仕組みを解明 —新たながんの治療法開発に期待—

たんぱく質リン酸化酵素である mTORC1 (※1) は様々ながんで異常に活性化されており、それががんの進行の原因になっていることは以前から知られていましたが、一方で具体的にどのようにして mTORC1 の活性化ががんを進行させるのかについては、多くは謎のままでした。九州大学生体防御医学研究所の中山敬一主幹教授、松本雅記准教授、中津海洋一研究員の研究グループは、以前からたんぱく質リン酸化を大規模かつ定量的に解析するための技術開発を進めており、この研究分野をリードしてきましたが、このたび同技術を用いて mTORC1 の下流で機能する分子を探索したところ、mTORC1 には FOXK1 (※2) というたんぱく質を活性化する働きがあることを明らかにしました。さらに、活性化した FOXK1 にはマクロファージを誘引するたんぱく質である CCL2 (※3) の産生を促す作用があることがわかりました。以前より、がんの周囲にマクロファージ (腫瘍随伴マクロファージ、TAM) (※4) が集積すると、がん免疫が抑制されてがんの進行が早まることが知られていましたが、がん細胞内の FOXK1 の機能を阻害すると、CCL2 の分泌が低下して TAM ががんを集積せず、がんの増殖が抑制されました。つまり、研究グループは、mTORC1 の活性化に起因した TAM の集積を引き起こす分子 FOXK1 を発見し、それががんの新たな治療標的分子になることを示しました。

これまで多くのがんでなぜ TAM が集積するのか、その具体的なメカニズムは謎でしたが、本研究によって mTORC1-FOXK1-CCL2 経路の活性化がひとつの原因であることが明らかになりました。

これらの結果は、TAM の集積をターゲットとした新たな抗がん剤創薬の可能性を示すものです。本研究成果は、2017 年 11 月 28 日 (火) 午後 12 時 (米国東部時間) に米国科学雑誌「Cell Reports」で公開されました。なお、用語解説は別紙を参照。



研究者からひとこと：
mTORC1 の異常活性化とマクロファージの浸潤は、どちらも多くのがんに共通した特徴として知られていました。今回 FOXK1 の発見によって、二つの現象に因果関係があることがわかりました。これらの知見から、マクロファージを対象とした新たな抗がん剤開発が期待されます。

参考図 mTORC1 は腫瘍随伴マクロファージ浸潤を促進する

【お問い合わせ】 中山 敬一 (ナカヤマ ケイイチ)

生体防御医学研究所 主幹教授

Tel : 092-642-6815 Fax : 092-642-6819

E-mail : nakayak1@bioereg.kyushu-u.ac.jp

腫瘍にマクロファージが浸潤する仕組みを解明 —新たながんの治療法開発に期待—

<研究の背景と経緯>

これまでに発がんに関与する様々な遺伝子変異が知られていますが、その中には mTORC1 の異常活性化を誘導するものが多く含まれており、60%以上のがんにおいて mTORC1 が異常活性化されていると言われていいます。mTORC1 はたんぱく質リン酸化酵素であり、他の様々なたんぱく質をリン酸化することでがんを促進します。しかしながら mTORC1 がどのようなたんぱく質群をリン酸化しているのか、またその結果何が起きているかが促進されているかについては大部分が謎でした。

一方で、多くのがんには腫瘍随伴マクロファージ (TAM) の浸潤が観察されます (図1)。TAM は細胞傷害性 T 細胞を阻害することでがん免疫を抑制することが知られており、新規抗がん剤の標的として期待されています。しかしながらなぜ多くのがんで TAM の浸潤が観察されるのかについては謎でした。

すなわちこれまで「mTORC1 の機能」と「TAM 浸潤の原因」の二つについての謎が残されていましたが、長い間これら二つは無関係だと考えられてきました。

<研究の内容>

mTORC1 がどのようなたんぱく質をリン酸化するかを探索するために、高感度質量分析計を用いたリン酸化プロテオミクス技術を用いてデータ取得を行いました。細胞内の一万箇所以上に上るリン酸化について解析を行った結果、mTORC1 によって制御されるものとして 53 個のリン酸化たんぱく質を同定しました (図2)。その中でも特に転写因子である FOXK1 に焦点を当てて詳細に解析を行ったところ、mTORC1 の活性が上昇すると、FOXK1 が活性化されることが明らかになりました。

次に FOXK1 によって転写が誘導される遺伝子を探索したところ、マクロファージを誘引する作用のある CCL2 の転写が、mTORC1 による FOXK1 の活性化により上昇することが明らかになりました。以上のことから、mTORC1 によって FOXK1 が活性化し、CCL2 の産生を上昇させることが明らかとなりました (図3)。

mTORC1 の活性化と TAM の浸潤の二つの現象は様々ながんで同時に起こることが知られています。しかしながらこれまで mTORC1 の活性が TAM の浸潤に寄与するとは考えられていませんでした。そこで mTORC1、FOXK1、CCL2 の遺伝子発現を抑制したマウスのがん細胞を作製し、各々を用いてマウスの皮下移植実験 (※5) を行いました。その結果、何も抑制しないがん細胞と比べて上記3種類の細胞ではどれも TAM の浸潤量が減少し (図4)、なおかつ腫瘍重量も減少しました。さらにヒト大腸がん細胞株である HCT116 の FOXK1 を抑制した細胞をヌードマウスの皮下に移植した実験においても、腫瘍の増殖は有意に抑制されました (図5)。

mTORC1 の阻害剤として抗がん剤であるラパマイシンがよく知られています。そこで、皮下にがん細胞を移植したマウスに対してラパマイシンの投与を行い、腫瘍内に浸潤した TAM の量を比較しました。その結果、ラパマイシンを投与することで TAM の浸潤量が減少し、腫瘍も縮小することが分かりました。

以上の結果から、がんで高頻度に見られる mTORC1 の活性化が、FOXK1 の活性化を通じて TAM 浸潤の原因となっていることが分かりました。

<今後の展開と治療応用への期待>

本研究では、発がん初期で起こる mTORC1 の活性化が原因となってその下流分子 FOXK1 が続いて活性化し、それがマクロファージ誘引物質 CCL2 を上昇させることによって TAM の浸潤が引き起こされ、その結果としてがんが進行するということを明らかにしました。また「mTORC1 の機能」と「TAM 浸潤の原因」の因果関係をつなぐ転写因子として FOXK1 を同定しました。現在 mTORC1 阻害剤であるラパマイシンは既に抗がん剤として使われていますが、様々な副作用があることがわかっています。今後は FOXK1 を阻害して TAM 浸潤を抑制するような創薬を行うことで、より副作用を抑えつつ高い抗がん効果を持つ薬剤の開発につながることを期待されます。

<参考図>

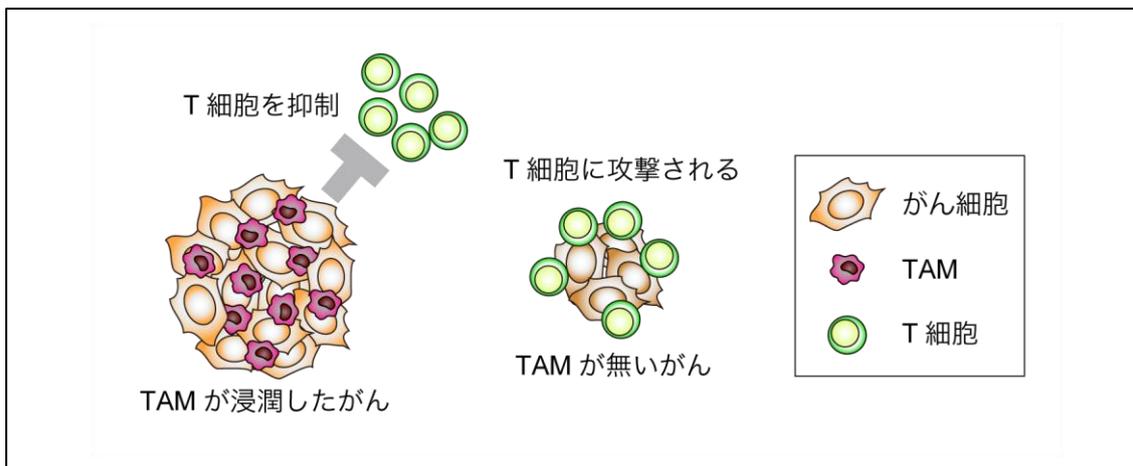


図1 TAM (腫瘍随伴マクロファージ) の浸潤によるがん促進メカニズム

TAM(腫瘍随伴マクロファージ)は、がんを攻撃する細胞傷害性 T 細胞を抑制して腫瘍免疫を回避し、がんの増殖を促進します。

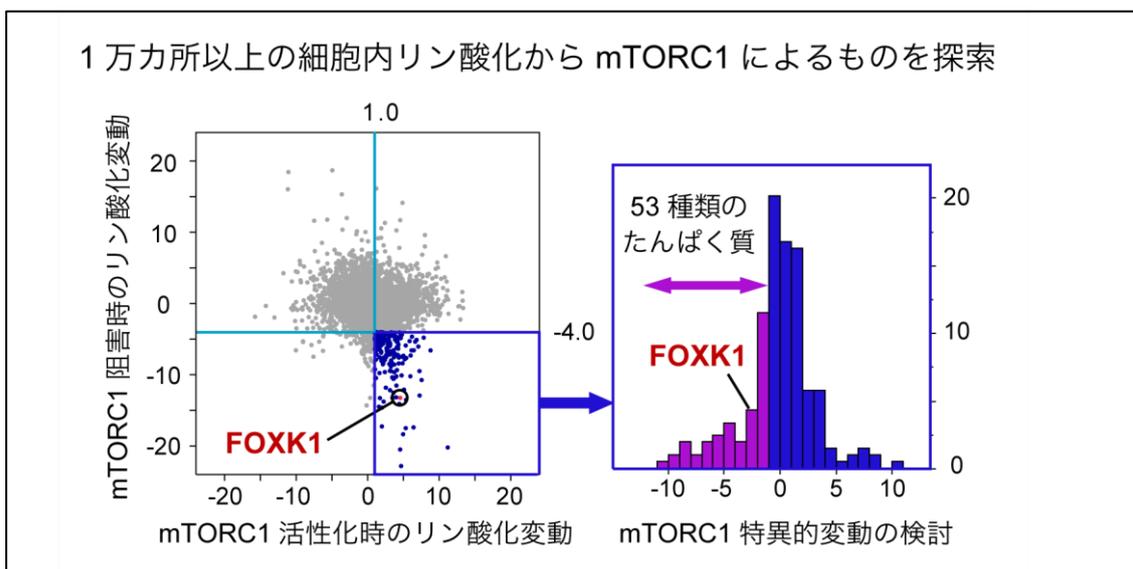


図2 FOXK1 は mTORC1 に依存してリン酸化が変動する

mTORC1 の活性化を誘導した細胞や、mTORC1 の阻害剤を添加した細胞のリン酸化の変化を大規模に測定しました。1 万カ所以上のリン酸化の変動データの中から、mTORC1 の活性化によって変動するものを探索し FOXK1 を含む 53 種類のたんぱく質を同定しました。

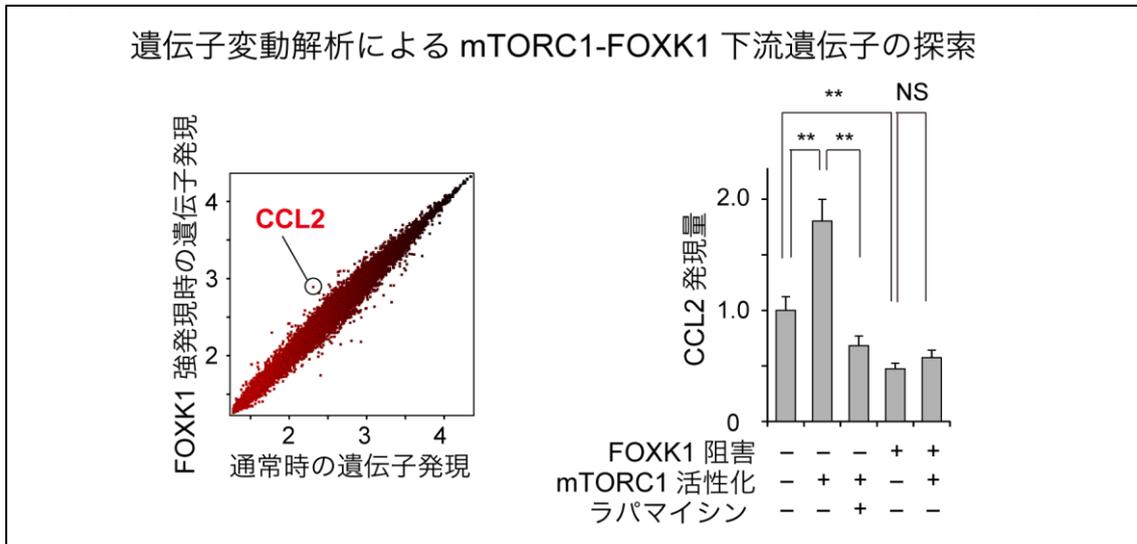


図 3 CCL2 の発現は mTORC1-FOXK1 経路の下流で制御される

FOXK1 によって産生される遺伝子の転写物を探索した結果、CCL2 を同定しました。CCL2 の産生は mTORC1 による FOXK1 のリン酸化制御に応答して変動することも分かりました。

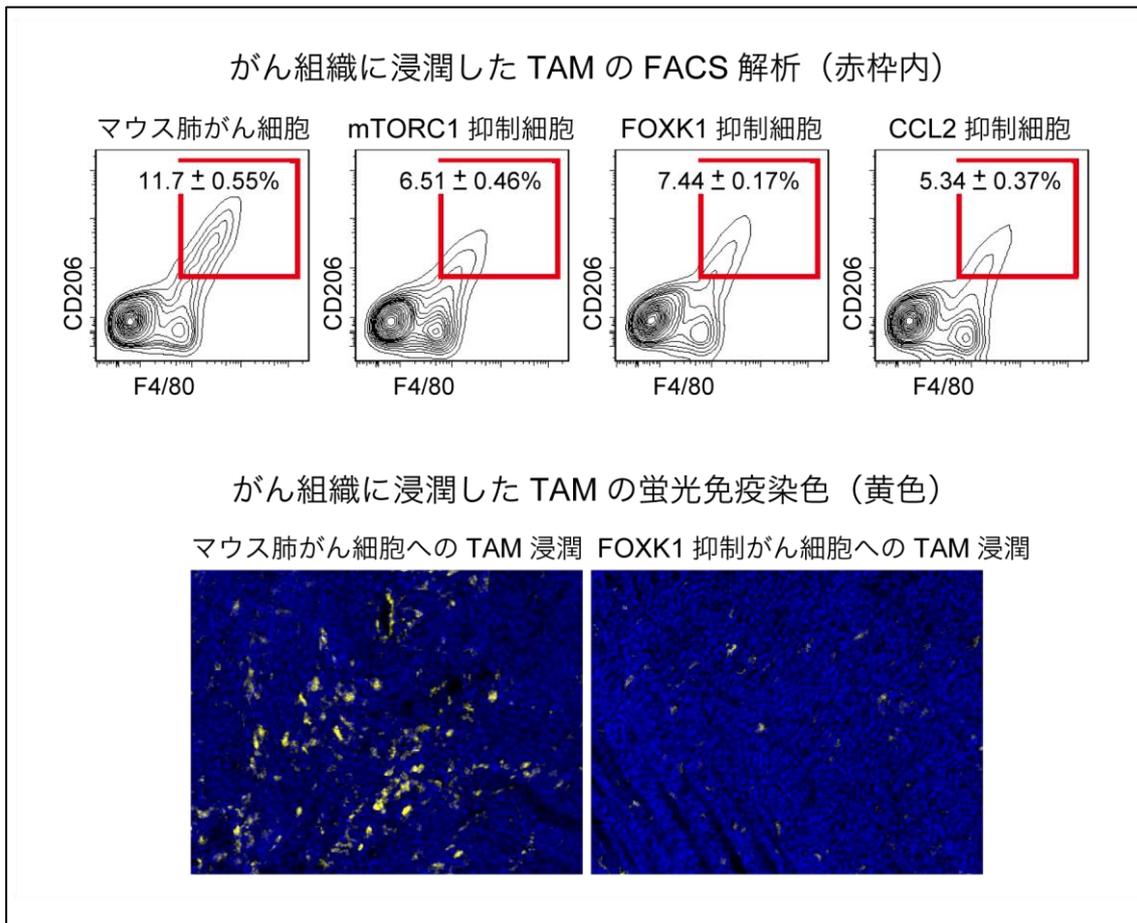


図 4 TAM 浸潤は mTORC1-FOXK1-CCL2 経路の阻害により抑制される

マウス肺がん細胞をマウスの皮下に移植したところ、TAM の浸潤が見られました。しかしながら一方で mTORC1、FOXK1、CCL2 を抑制したがんでは TAM の浸潤が抑えられました。また、がんの組織切片の蛍光免疫染色を行った実験においても、同様の結果が得られました。

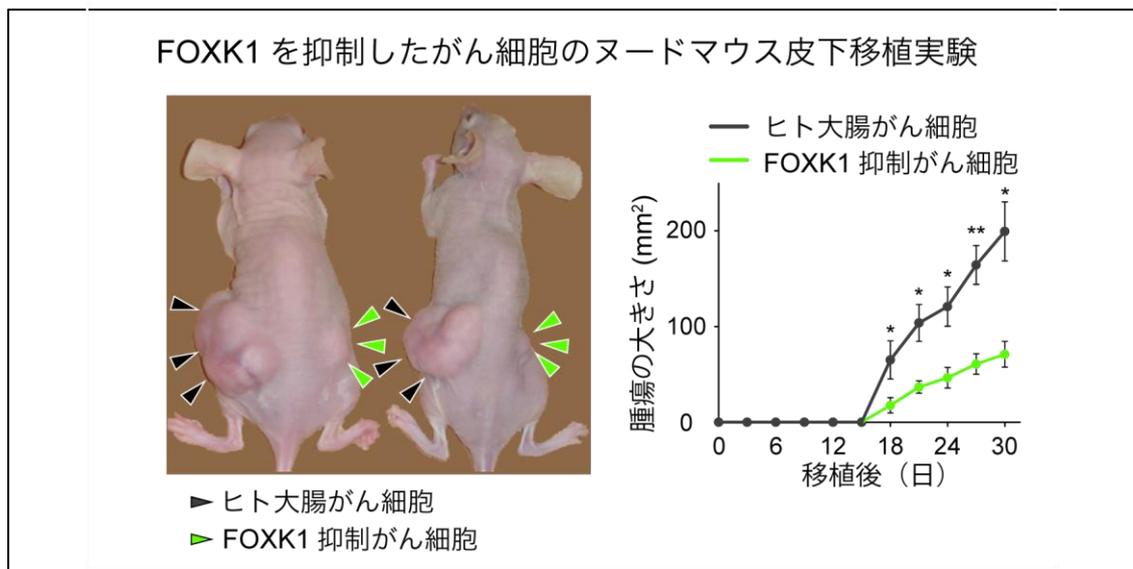


図5 FOXK1 阻害はがんを抑制する

ヒト大腸がん細胞を左側の皮下に、FOXK1 を抑制したヒト大腸がん細胞を右側の皮下に移植したところ、FOXK1 を抑制したがんの大きさが有意に抑制されました。

<用語解説>

(※1) mTORC1 :

たんぱく質リン酸化酵素であり、他のさまざまなたんぱく質をリン酸化することで機能の制御を行います。インスリンやアミノ酸といった栄養に応答して活性化し、細胞の成長を促す機能を持ちます。多くのがん細胞では常時活性化状態にあります。

(※2) FOXK1 :

DNA に結合し、遺伝子から転写物を産生するための機能をもつたんぱく質のひとつです。

(※3) CCL2 :

細胞外に分泌されマクロファージに作用するたんぱく質で、これが作用することでマクロファージは誘引され集積します。

(※4) 腫瘍随伴マクロファージ (TAM) :

がん組織に浸潤しているマクロファージの総称。多くのがんにおいて浸潤が観察され、その浸潤量が多いと、予後が悪いケースが多いです。腫瘍免疫を抑制する機能がよく知られています。

(※5) 皮下移植実験 :

がん細胞をマウスの皮下に移植することで、腫瘍を形成させる実験です。

<論文名>

“Noncanonical pathway for regulation of CCL2 expression by an mTORC1-FOXK1 axis promotes recruitment of tumor-associated macrophages”

(mTORC1-FOXK1 軸による新規 CCL2 発現制御経路は、腫瘍随伴マクロファージの動員を促進する)
Cell Reports, in press, 2017

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

科学研究費補助金・基盤研究(S)

研究課題名：「幹細胞維持分子の機能解析と全身の幹細胞の可視化を目指した総合的研究」

研究代表者：中山 敬一（九州大学 生体防御医学研究所 主幹教授）

研究期間：平成 25 年 4 月～平成 30 年 3 月

日本医療研究開発機構（AMED）・次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム（P-DIRECT）

研究課題名：「がん関連遺伝子産物の転写後発現調節を標的とした治療法の開発」

（がんの増殖を制御するユビキチン化酵素群を標的とする治療薬の開発）

研究代表者：中山 敬一（九州大学 生体防御医学研究所 主幹教授）

研究期間：平成 23 年 12 月～平成 28 年 3 月

日本医療研究開発機構（AMED）・次世代がん医療創生研究事業（P-CREATE）

研究課題名：「FOXK1 による CCL2 発現調節機構を標的としたがん治療法の開発」

研究代表者：中山 敬一（九州大学 生体防御医学研究所 主幹教授）

研究期間：平成 28 年 4 月～

<お問い合わせ先>

■研究に関すること

中山 敬一（ナカヤマ ケイイチ）

生体防御医学研究所 主幹教授

Tel : 092-642-6815 Fax : 092-642-6819

E-mail : nakayak1@bioreg.kyushu-u.ac.jp

■AMED 事業に関するお問い合わせ

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）

戦略推進部 がん研究課

〒100-0004 東京都千代田区大手町一丁目 7 番 1 号

TEL : 03-6870-2221

E-mail : cancer@amed.go.jp

■報道に関すること

九州大学広報室

〒819-0395 福岡市西区元岡 744

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

MAIL : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

URL : <http://www.kyushu-u.ac.jp>

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 企画・広報 G

〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1

TEL : 03-6870-2245

MAIL : contact@amed.go.jp

URL : <https://www.amed.go.jp>