

がんの転移の制御によるがんの克服



研究室紹介

松浦成昭*

overcoming cancer by the control of metastasis

Key Words : cancer, metastasis, integrin, angiogenesis

はじめに：がんが治らないのは転移を制御できないからである

がんが日本人の死因の第1位になってから20数年が経過した。この間のサイエンスの進歩はめざましく、様々な生命現象や病気をおこすメカニズムが明らかにされてきたし、また、がんの診断・治療も長足の進歩をとげた。しかし、がんで死亡する人は増加の一途をたどっており、現在では日本人の3人に1人ががんで命を落とす状況になっている。これはがんにかかる人の数が増加していることもあるが、早期発見され、早期治療されたがん患者の生存率が確実に改善しているのに対して、中期～末期がんの治療成績がなかなか向上しないという現実を反映している。

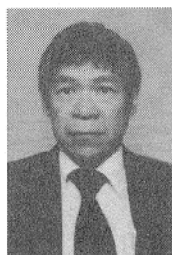
早期発見され早期治療されたがんの治療成績が良くなっているのに、中期以後のがんの治療成績が悪いのはどうしてだろう？がんの治療法はほとんどが手術によるものであり、一部のがんに放射線治療が行われているが、いずれの治療法も一部を切り取ったり、焼き殺したりするという局所治療である。がんのできた局所を完璧に切除したり、放射線照射したりする技術は非常に進歩した。しかしそれにもかかわらず、半数の患者さんはがんの発生した場所とは別の離れた臓器に再発をおこし（転移）、その結果、最終的に死亡するに至る。がんの悪性たる由縁

は正にその転移性の性格にあると言っても過言ではなく、「転移を制する者はがんを制す」という有名な言葉の通り、転移ががんの最も大きな特徴であり、治療をはばむ最大の障害となっている。転移さえなければ、原発巣を完全に切除することによりがんは完治でき、患者が二度と病院に来る必要はないのである。苦勞して手術を行い、患者さんにもしんどい思いをしてもらって、ようやく元気になり、手術は成功したと思っていたら、何ヶ月か後に手術と別の遠くはなれた臓器に転移がみつきり、そのためにすべてが水泡に帰した、という経験をもっている外科医は少なくない。転移こそががんの治療に対して最も重要な課題である。転移を制御するための私たちの研究のコンセプトを紹介する。

がんの転移先には好き嫌いがある

がんの転移とはがんの発生した所（原発巣）から別の臓器に新たな腫瘍（転移巣）を形成する現象である。離れた場所がながんが移動するためには、がんが血管に入り、がん細胞が血流に乗って運ばれ、新たな環境の臓器に定着し、そこで増殖するといういくつかの過程を経なければならない。それぞれの過程でがん細胞が接着したり、離れたり、細胞外基質を壊したり等の現象とそれをなう分子が働いて、総和として転移が成立すると考えられている（図1）。

がんの転移には特定の臓器に好んで転移を起こすという臓器特異性（臓器親和性）が存在する。例えば、胃癌や大腸癌は通常は肝転移を起こすし、乳癌、前立腺癌では骨への転移が高頻度に見られる。このがん転移の臓器特異性は大部分、臓器の位置関係による血液の流れで説明できるが、血流だけで理解できない場合も存在する。がんの転移の臓器特異性という現象は100年前から認識されており、



*Nariaki MATSUURA
1952年2月生
1976年大阪大学医学部医学科卒
現在、大阪大学大学院医学系研究科、保健学専攻機能診断科講座分子病理学教室、教授、医学博士、病理学
TEL 06-6879-2591
FAX 06-6879-2499
E-mail : matsuur@saahs.med.osaka-u.ac.jp

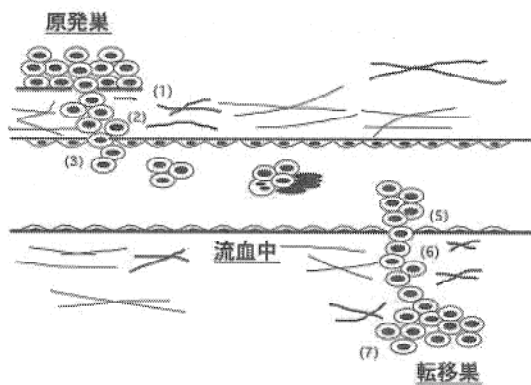


図1 転移成立の過程

がんが離れた臓器に行き、転移が成立するためには、がんが発生した原発巣で血管の中に侵入し、血液の流れに乗って、別の臓器に行き、定着・増殖するという多くの複雑なステップが必要である。以下の7つのステップに分けられ、各ステップで、細胞接着分子、タンパク分解酵素、遊走因子、増殖因子、血管新生因子等の作用が必要である。

(1)癌細胞の基底膜の破壊、(2) 癌細胞の間質への浸潤 (3)癌細胞の血管内への侵入、(4)癌細胞の流血中の移行、(5)癌細胞の血管内皮細胞への接着、(6)癌細胞の血管外への離脱、(7)二次臓器での癌細胞の増殖。

Pagetは、がん細胞を種 (seed) にたとえ、土壌 (soil) になぞらえられた臓器側因子との相互作用により転移性が規定されると考えた (seed and soil theory) (図2)。

すなわち、種をあちこちの土壌にまいても、うまく育つ所とそうでない所が存在する。種と土壌がうまくマッチすると芽が出て花が開くように、種にあた

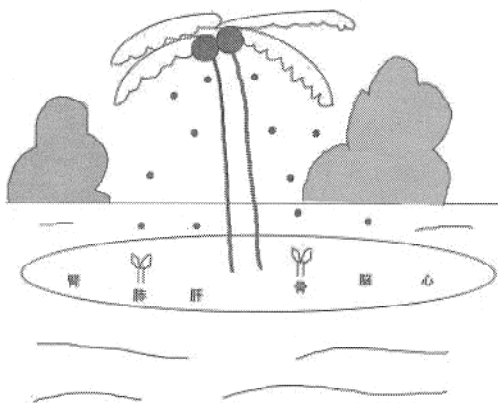


図2 Seed and Soil Theory

やしの実 (原発巣) から seed (種=がん細胞) があちこちに散布されるが、相性のよい soil (土壌=臓器) においてのみ、芽が出て成長する (転移) ことができる。がんの転移する臓器に特異性があるのは、種と土壌が合わないと芽が出ないように癌細胞と臓器との間に何らかの関係があることが考えられる。

るがん細胞と土壌にあたる臓器がうまく適合すればそこに腫瘍ができる、すなわち転移がおこると考えた。

Seed and soil theory は100年も前に提唱された考えであるが、がんの臓器特異性を説明する概念として現在でもその考え方は受け継がれている。サイエンスの進歩した今日、この概念を考えると、がん臓器環境 (細胞、細胞外基質) との親和性および「肥やし」の2つが重要と考えられる。分子レベルで言うなら、がん臓器の親和性・接着性を規定する細胞接着分子および「肥やし」となる栄養や酸素を与える血管を作因子という2つがあいまって私たちの目には一見不思議に見えるがんの臓器特異性となって現れているのであろう。また、がんの転移しやすい臓器があるということは裏返すと行きにくい臓器があるということで、そのメカニズムをうまく利用すれば、がん細胞を行きにくくさせる、すなわち転移をおこさないようにすることが出来ると考えられる。私たちはがんの転移に臓器特異性があるという現象を解明して、その成果を実際の治療に応用することを企図し、細胞接着分子と血管新生因子をターゲットに研究を進めてきた。

がんが接着できなくする：細胞接着分子の制御

人間が1人では生きていけないのと同じように、細胞も1つだけでは生きていけない。特に複数の細胞が集まってできている多細胞生物では細胞と細胞の間、あるいは細胞と細胞以外の周囲の環境 (細胞外基質) との間に様々な相互作用があり、情報交換が行われている。周りの環境が悪いとまじめな人間でも堕落するように、細胞の社会でも周囲の環境によって細胞の行動が規定される。細胞は他の細胞や細胞外基質と接触する手段を持っており、細胞接着分子と呼ばれている。また、細胞には目も耳もないので、細胞接着分子を通して周囲の状況を把握し、行動を決めているとも言える (図3)。

人間社会で夫婦のように親密な人間関係と、たまにお茶を飲んでしゃべる軽い関係があるように、細胞接着分子にも強い接着をになう場合と一時的に軽く接触する場合とがある。

私たちの研究室ではがんの転移の臓器特異性を決定する1つとして細胞接着分子の働きが大事ではないかと言う仮説のもとに研究を進めている。がん細胞

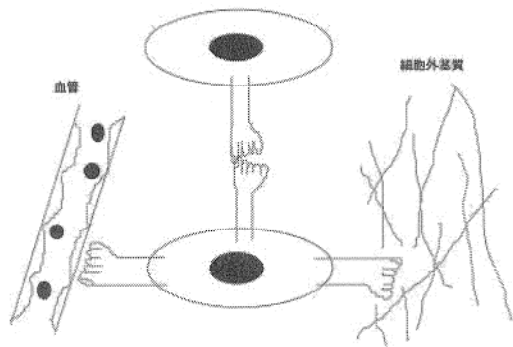


図3 細胞接着分子

細胞接着分子とは細胞の表面に存在し、周囲の細胞や細胞外基質と接着する手段である。周囲の状況を探る「手」のはたらきをすると同時に、周囲の情報を細胞の中に伝達し、それに基づいて細胞が行動を決定すると考えられる。

胞が全身の種々の臓器、色々な環境に行った時に、最も好きな快適な環境に行ったがん細胞が一番のびのびと振る舞えると考えられる。いいかえれば、最適な環境を察知する細胞接着分子を持っているがん細胞がその環境に適合し、生き残り、増殖する、すなわち腫瘍を作り転移を起こすと考えられる。細胞接着分子の中で細胞外基質を認識する最も重要なものはインテグリン・ファミリーと総称されるものである。インテグリンは α 、 β の2種のサブユニットが非共有結合で会合するヘテロダイマーで、細胞膜に発現して細胞と細胞外基質（一部は細胞と細胞）の接着をにない、細胞内では細胞骨格系につながっていく。現在、18種類の α 鎖、8種類の β 鎖が見いだされているが、その α 、 β 鎖の組合せにより、接着する相手、すなわちリガンドの特異性の異なる多様な分子群が形成されている。インテグリンを介した接着は細胞の分化、増殖、apoptosis、形態形成、個体発生などの生物の基本的生命現象や免疫反応、炎症反応、血液凝固、骨吸収などの生理的な反応に重要であるだけでなく、がんの転移にもその接着性を通じて大きな役割を果たしていると考えられている。私たちは、あるインテグリンを持ったものは骨転移を起こしやすく、別のインテグリンを持ったがん細胞は脳に転移しやすいという結果を得ている。さらに、そのインテグリンの働きをなくすと骨転移あるいは脳転移を抑えることができるので、がんの転移の予防に将来、応用したいと考えている。

がんに行く栄養を絶つ：血管新生因子の制御

がんが増殖するためには、血管から運ばれてくる栄養、酸素が必要である。がんが小さい間は、元々身体に存在する既存の血管から与えられる栄養・酸素で発育できる。しかし、腫瘍の増大につれて、既存の血管からの栄養・酸素だけでは不十分になり、新たに血管を作ること（血管新生）が必要となる（図4）。

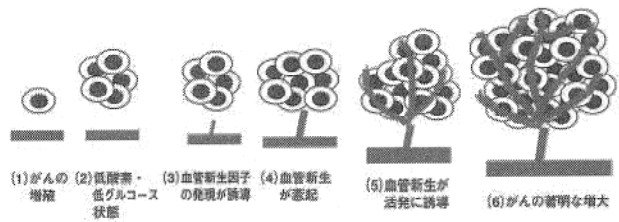


図4 がんは血管新生により増殖する

(1)がんが発生して最初のうちは、既存の血管からの栄養・酸素で増殖できる。(2)がんが一定の大きになると既存の血管からの栄養だけでは足りず、酸素、グルコースが不足する状態となる。(3)そうすると血管新生因子の発現を誘導するスイッチがonになり、血管新生因子が産生・分泌される。(4)血管新生因子により新たな血管が形成され、(5)次第に活発になっていく。(6)新しい血管がどんどん作られるとそこからの栄養・酸素でがんは著明に増大する。

30数年前にFolkmanはがんの増殖には血管新生が必須であり、新たな血管が形成されなければがんの大きさは1-2mm 以上にならないこと、がん細胞は血管新生を誘導するための因子（血管新生因子）を産生することを明らかにした。この時点ですでにFolkmanは血管新生を抑制することによりがんの増殖をコントロールして一種の冬眠状態に導くことが出来る可能性を述べている。その後の世界中の研究で血管新生を誘導する因子が次々と見出され、それらの因子を抑制することでがんの増殖を止めることが可能であることが証明された。また、生体は血管新生を抑制する因子も持っており、血管新生因子と抑制する因子のバランスで血管新生と言う現象が制御されていることが明らかにされた。私たちを含めて、多くの血管新生抑制因子が研究されてきており、実際の臨床の場への応用が図られてきている。特に一旦大きくなったがんを小さくし、完全に消滅させるのは容易ではないが、がんの転移のように目に見えないレベルのがん細胞から肉眼的に認識できる腫瘍になる段階を止める方が血管新生をターゲットにした時に合理的と考えられ、転移を予防できる

結果を得ている。

血管新生の抑制によるがんの治療は、抗がん剤のようにがんそのものを殺す薬剤ではなく、がんに運ばれる血管をこわし栄養・酸素を止める、いわば兵糧攻めのようなものである。血管新生という現象は通常の生体には起こっていない。生を受けて赤ちゃんの時代にすでに必要な血管は作られており、通常では既存の血管だけで十分な栄養が全身に行くようになっているからである。したがって、血管新生を抑制しても通常の私たちの身体には何の影響もないことになり、がんだけに大きなダメージを与えることができる。そのために抗がん剤のような副作用が起らない。ただし、がんそのものを殺す訳ではないので、がんは細々と生き延び、「冬眠状態」で存在していると考えられる。がんが冬眠からさめてまた出てくるかもしれないが、また血管新生を阻害することにより、再度冬眠に追い込むことができる。人間社会でも相手を殺そうとすると相手も暴れるので、そのような乱暴なことをするよりもおとなしくなったがんと一種の共存状態を作るという発想法で

ある。がんは高齢者に発生することが多い病気なので、がんと共存状態のまま天寿を全うすればよいのではないかという考え方で、血管新生を抑制する方法が注目を集めている。

おわりに：がんの克服に向けて

がんの克服には転移の制御が必須である。細胞接着および血管新生をターゲットに、はたらいっている分子を制御することにより、転移を抑制できる可能性を述べた。近い将来、これらの研究成果が実際の臨床の場に応用される日が来ることを心から期待したい。また、がんの克服には「できたがんを治す」ことのほかに「がんのできるのを防ぐ」ことも重要である。そもそもがんにならなければ一番よいので、この観点からの研究も精力的に行っている。特にがんは食生活、タバコ、アルコール、運動不足などの生活習慣の不節制が原因として考えられているので、生活習慣を改善することによりがんの発生を予防することが可能である。機会を改めてまた、紹介させて頂きたい。

