

分子生化学講座・伊藤剛先生が筆頭著者、田中正光教授が責任著者となる学術論文が国際誌「British Journal of Cancer」に受理されました

論文タイトル

Effects of mitotically active polyploid giant cancer cells on chemoresistance through interaction with cancer associated fibroblasts

著者および共同研究機関

Go Itoh, Yuma Fukushi, Kurara Takagane, Hitomi Suzuki, Yohei Kawasaki, Sei Kuriyama, Kenji Iemura, Kozo Tanaka, Keisuke Kanetaka, Akiteru Goto, Masamitsu Tanaka

伊藤剛¹、福士由真^{1,2}、高金ぐらら¹、鈴木仁美³、川寄洋平³、栗山正¹、家村顕自⁴、田中耕三⁴、金高圭佑⁵、後藤明輝⁵、田中正光¹

¹ 秋田大学大学院医学系研究科・分子生化学講座、² 秋田大学大学院理工学研究科・生物機能分子合成化学研究室、³ 秋田大学耳鼻咽喉科・頭頸部学講座、⁴ 東北大学加齢医学研究所・分子腫瘍学研究分野、⁵ 秋田大学大学院医学系研究科・器官病態学講座

掲載誌

British Journal of Cancer (doi: 10.1038/s41416-025-03317-6)

研究等概要

分子生化学講座・伊藤剛先生が筆頭著者、田中正光教授が責任著者となる学術論文が British Journal of Cancer に受理されました。

腫瘍組織内で異常に大きながん細胞が見つかることがあります。これらの細胞は「多倍体巨大がん細胞(PGCCs)」と呼ばれ、がんの進行において重要な役割を果たしている可能性が指摘されています。PGCCs は、自然発生的に生じることが確認されており、また細胞内での低酸素状態や放射線、化学療法などのストレスによっても誘導されます。

これまでの研究では、PGCCs は遺伝的に不安定であるため、最終的には死に至ると考えられていました。しかし、私たちの研究では、「分裂能力を持つ活発な PGCC (MA-PGCC ^{注1}と名づけた)」という特殊なタイプが、安定して分裂を繰り返し、生存できることを発見しました。この発見は、がんの進行における新たな理解を深めるための重要な一歩となります。

私たちは、さらに腫瘍組織内における MA-PGCCs が周囲の正常細胞に与える影響を明らかにしま

した。MA-PGCCs は周囲に線維芽細胞(CAF)^{注2}を引き寄せ、その細胞での TGF- β ^{注3}分泌を促進しました。TGF- β はがん細胞における上皮間葉転換(EMT)^{注4}を誘導するため、その結果、CAF 由来の TGF- β は MA-PGCCs の侵襲性を高め、加えて化学療法薬に対する抵抗性を強化することがわかりました。

また、MA-PGCCs 内部で酸化ストレスが増加すると、uPA(ウロキナーゼ型プラスミノーゲンアクチベーター)およびその受容体である uPAR^{注5}の発現が高まることが明らかとなり、活性型 uPA の増加を導くと考えられました。この活性型 uPA は、不活性型 TGF- β の活性化に働くことが知られており、加えて MA-PGCCs では TGF- β 受容体の発現増加が明らかとなり、この一連のシグナル伝達経路が MA-PGCCs における EMT を加速させると推測されました(下の参考画像を参照ください)。

このように、MA-PGCCs はがん進行と化学療法抵抗性において重要な役割を果たすことが明らかとなり、TGF- β -uPA/uPAR シグナル経路をターゲットにした治療法が、このような攻撃的ながんに対する新たな治療戦略として有望であることが示唆されます。

用語説明

- ・MA-PGCCs^{注1} (Mitotically Active-PGCCs) 通常の細胞よりも遺伝子を多く持つ、非常に大きな細胞。MA-PGCCs は活発に分裂を繰り返し、遺伝的に多様な細胞へと増殖することが確認されました。
- ・がん関連線維芽細胞(CAF)^{注2} がんの周りに存在する線維芽細胞です。がんの増殖や浸潤・転移を助けることでがんの進行に働きます。
- ・TGF- β ^{注3} がん細胞の浸潤に関わる細胞外因子で、がん進行に深く関わることが知られています。
- ・上皮間葉転換(EMT)^{注4} がん細胞が「上皮系細胞」(一般的な細胞)から「間葉系細胞」(移動性の高い細胞)に変わる過程。この変化によりがん細胞の浸潤・転移が進むことが知られています。
- ・uPA と uPAR^{注5} uPA は uPAR との結合により、活性型 uPA となります。活性型 uPA は酵素活性を持ち、TGF- β や細胞外マトリックスの分解に働く MMPs の活性化に貢献します。近年、uPA は uPAR はがん進展の関与因子群として注目されています。

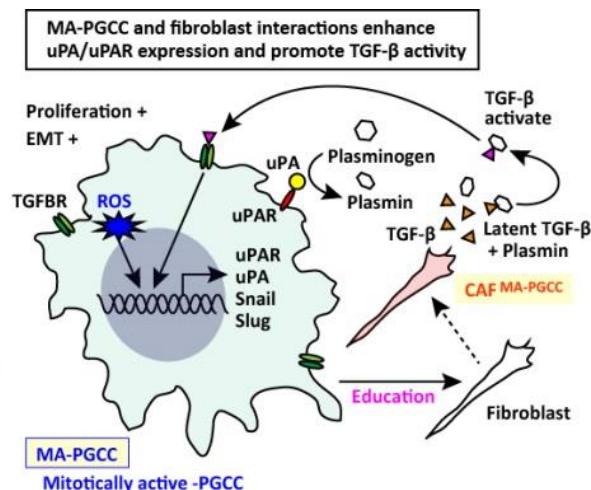
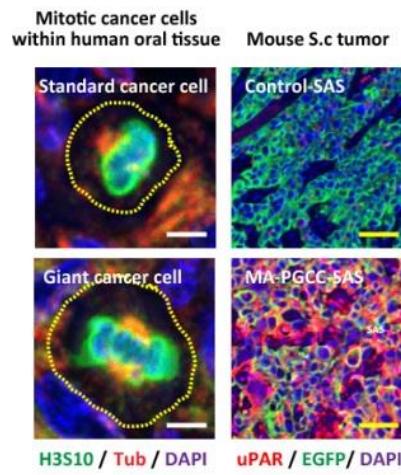
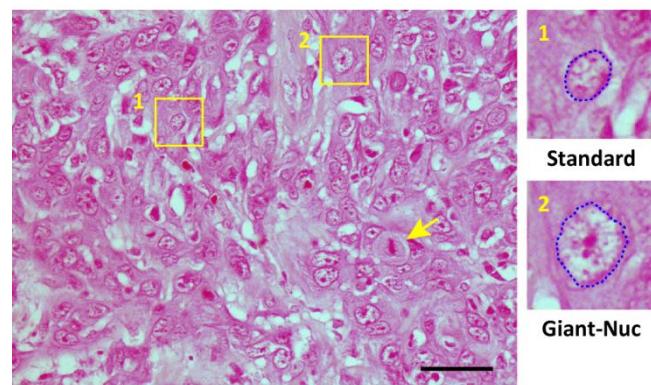
参考画像

ヒト口腔腫瘍組織の HE 像(右図)

1. 通常のがん細胞の核
 2. 巨核のがん細胞
- 青色の破線は、核輪郭を示しています。

矢印は、細胞分裂(分裂中期)を進める巨大がん細胞を示しています。染色体が細胞中央部へと整列している様子が観察されます。

Human oral cancer



MA-PGCCs の増殖および腫瘍進行メカニズム(上図)

- ・ ヒト口腔腫瘍組織内の分裂期がん細胞(左側)。巨大な紡錘体微小管と染色体整列を持った巨大がん細胞が観察されました。H3S10 は分裂期マーカーとして使用され、緑色で染色されています。
 - ・ マウス皮下腫瘍内の MA-PGCCs における uPAR 発現(中央)。通常のヒト口腔がん細胞 SAS や MA-PGCC-SAS をマウス皮下に移植し、腫瘍形成を観察しました。マウス腫瘍内では、巨大な SAS が uPAR(赤色)の発現を示しました。
 - ・ MA-PGCCs と線維芽細胞の相互作用による、uPA と uPAR 発現誘導および TGF- β の活性化モデル(右側)。MA-PGCC では、細胞内で活性酸素種(ROS)が増加することにより、uPA と uPAR の発現が高まります。さらに、細胞外の活性型 TGF- β も uPA と uPAR 発現を促進します。
- MA-PGCC は周囲の線維芽細胞を TGF- β 高発現型の CAF に変化させ、CAF 由来の不活性型 TGF- β は、活性型プラズミン(MA-PGCC 活性型 uPA がその活性化に関与)によって活性化され、その後、MA-PGCC の uPA および uPAR の発現に寄与することが示唆されました。