

炎症は「眠っている」ガン細胞を覚醒させ、再び増殖できるようにする

化学療法による臓器組織の損傷は、休眠中のガン細胞を目覚めさせる炎症を引き起こし、新しい腫瘍が形成される可能性がある。

ガン細胞には、成長と分裂という 1 つの絶え間ない目標がある。ほとんどは元の腫瘍内でくっつき、一部の不正細胞は離れて離れた臓器に移動する。そこでは、爆発を待つ地雷のように、検出できず、分裂しない状態で何年も休眠状態にある可能性がある。

転移と呼ばれるこのガン細胞の移動は、乳ガンで特に一般的である。多くの患者にとって、この病気は最初の治療から数か月、場合によっては数十年後に再発する可能性があり、今度はまったく別の臓器に再発する。

マサチューセッツ工科大学(MIT)の Daniel K Ludwig ガン研究教授、ホワイトヘッド生物医学研究所の創設メンバーである Robert Weinberg は、何十年にもわたって転移の複雑な生物学を解明し、転移性乳ガン患者の生存率を向上させる、または転移を完全に防ぐ可能性のある研究を追求してきた。

Weinberg、ポスドクの Jingwei Zhang らは最新の研究で、これらの休眠中のガン細胞が成長と分裂の熱狂的な原因となるのは何なのか、という重要な質問を投げかけている。9 月 1 日に米国科学アカデミー紀要(PNAS)に掲載されたこのグループの調査結果は、ユニークな原因を指摘している。

研究グループは、休眠中のがガン細胞のこの目覚めは、自発的なプロセスではないことを発見した。代わりに、覚醒の呼びかけは、

細胞を取り巻く炎症を起こした組織から来る。この炎症の引き金の 1 つは、肺組織に瘢痕を残したり厚くしたりする可能性のある一般的な化学療法薬であるブレオマイシンである。

「炎症は休眠中のガン細胞を覚醒させる」と Weinberg は言う。「目覚めると、ガン細胞は再び増殖し始め、生命を脅かす新しい腫瘍を体内に植える。」

転移の解説

転移について科学者たちがまだ知らないことはたくさんあるが、少なくとも次のようなことは明かだ。ガン細胞が転移を達成するには長く困難な旅を経なければならない。最初のステップは、元の腫瘍内の隣接細胞から離脱することである。

通常、細胞は分子の「ベルクロ」として機能する表面タンパク質を使用して互いにくっつくが、一部のガン細胞は、これらのタンパク質の産生を妨害し、タンパク質をより可動性と侵襲性にする遺伝的変異を獲得し、親腫瘍から分離することができる。

剥離すると、血管やリンパ管に浸透し、遠くの臓器への高速道路として機能する。

ほとんどのガン細胞はこの過程のある時点で死ぬが、少数のガン細胞は持続する。これらの細胞は血流を出て、肺、肝臓、骨、さらには脳などの様々な組織に侵入し、新しい、多くの場合、より攻撃的な腫瘍を生み出す。

「ガン関連死亡のほぼ 90%は、元の腫瘍からではなく、ガン細胞が体の他の部分に広がったときに発生する」と、MIT の Koch Institute ガン研究所と MIT 幹細胞イニシアチブのメンバーである Weinberg は言う。「これが、これらの『眠っている』ガン細胞がどのように目覚め、再び成長し始めるかを理解することが非常

に重要である理由だ。」

新しい組織に店を構えると、ガン細胞が適していない可能性のある環境、つまり「腫瘍微小環境」が変化する。これらの細胞は、免疫系による検出や攻撃など、絶え間ない脅威に直面している。

生き残るために、それはしばしば成長と分裂を一時停止させる休眠の保護状態に入る。この休眠状態により、急速に分裂する細胞を標的とすることが多い従来のガン治療にも耐性が生じる。

この休眠状態を数か月または数年後に可逆的にする理由を調査するために、Weinberg 研究所の研究チームはヒト乳ガン細胞をマウスに注射した。これらのガン細胞は蛍光タンパク質を生成するように改変され、科学者は体内でのガン細胞の挙動を追跡できるようになった。

次に、グループは肺組織に定着したガン細胞に焦点を当てた。研究チームは、細胞の活動と状態のマーカーとして機能する特定のタンパク質(Ki67、ITGB4、および p63)についてそれらを調べることにより、これらの細胞が分裂していない休眠状態にあることを確認できた。

Weinberg 研究所の以前の研究では、臓器組織の炎症が休眠中の乳ガン細胞を再び増殖させ始める可能性があることが示されていた。この研究では、研究チームは、ガンの再発リスクを下げるために手術後に患者に投与できるブレオマイシン(肺の炎症を引き起こすことが知られている化学療法薬)をテストした。

研究チームは、ブレオマイシンによる肺の炎症が、治療を受けたマウスで大きな肺ガンコロニーの増殖を引き起こし、かつては休眠していたこれらの細胞の特性をより侵襲的で可動性のある細胞にシフトするのに十分であることを発見した。

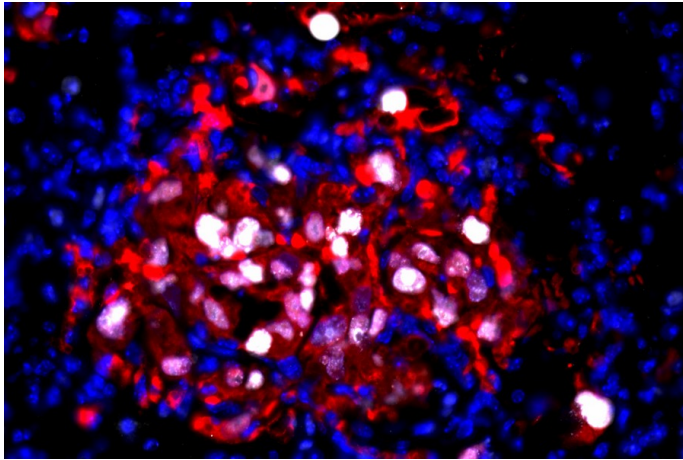
研究チームは、腫瘍の微小環境に焦点を合わせ、このプロセスのドライバーとして M2 マクロファージと呼ばれる一種の免疫細胞を特定した。これらのマクロファージは、休眠中のガン細胞の表面にある受容体に結合する上皮成長因子受容体(EGFR)リガンドと呼ばれる分子を放出する。これにより、休眠中のガン細胞が急速に増殖を開始するよう促す一連のシグナルが活性化される。

しかし、EGFR シグナル伝達は、火を点火する最初のきっかけにすぎない。「休眠中のガン細胞が目覚めると、いわゆる『目覚めた記憶』が保持されることがわかった。それらはもはや、活動を維持するために微小環境からの継続的な炎症シグナルを必要としない。それらは覚醒した状態を覚えている」と Zhang は言う。

休眠中のガン細胞を目覚めさせるには炎症に関連するシグナルが必要だが、正確にどの程度のシグナル伝達が必要かは不明である。「ガン生物学のこの側面は特に困難である。複数のシグナルがこれらの休眠細胞の状態変化に関連しているからである」(Zhang)。

チームはすでに覚醒プロセスにおける1つの重要なプレーヤーを特定しているが、信号の完全なセットとそれぞれがどのように貢献するかを理解することははるかに複雑であり、新しい研究で調査を続けている。

休眠状態から活発な増殖への移行など、ガン細胞の生命におけるこれらの極めて重要な変化を研究することで、転移に関する科学的理解が深まり、Weinberg 研究所の研究者が望んでいるように、転移性ガン患者に対するより効果的な治療法につながると期待されている。



キャプション:この画像では、tdTomato ガン細胞(赤)が化学療法による炎症によって目覚めているのが見られ、Ki67(白)は増殖中の細胞を示している。

(Credits:Image: Jingwei Zhang/Whitehead Institute)