アノイクス：癌と宿無し細胞

Lance A. Liotta and Elise Kohn

細胞が基質から離れても生き延び、体内の別の場所に移動できるようにするタンパク質が見つかった。このような仕組みは癌細胞にとってとりわけ有利だと考えられる。

原文：Cancer and the homeless cell

Nature Vol. 430 (973-974)/ 26 August 2004; www.naturejpn.com/digest

臓器を作る細胞は生まれた場所の近くに留まるのが普通であり、それどころか生まれたその場所に依存して生きている。こうした細胞は自分を取り囲む周囲の細胞と連絡し合って相互利益をはかり、また細胞の下にある基質から「本拠地」にいることを知らせるシグナルを受け取っている¹。基質と接触しなくなった細胞は死んでしまう。この過程は、「宿無し」を意味するギリシャ語から、「アノイクス」(anoikis)と呼ばれる²。これに対して癌細胞は、「本拠地の芝生」から離れてもホームシックにかかって死んだりせず、正常細胞とまったく対照的である。癌細胞が浸潤や転移をするには、本来の居場所を離れて他所の組織に移っても生存・増殖する能力が不可欠である。この戦略は癌細胞集団の拡大や播種を促すため、残念ながら往々にして患者に死をもたらす。今回 Douma たち³は、アノイクスに耐えられる細胞を選び出して、転移にかかわるタンパク質を新たに見つけた(Nature 8/26号 p.1034 参照)。

Douma たち³が調べたのは、ラットの腸管内壁を覆う上皮細胞である。上皮細胞の悪性化では典型的に足場非依存性増殖が進むことが報告されている⁴。Douma たちは、足場となる基質に付着していなくても細胞が増殖できるようにする遺伝子、言い換えるとアノイクスの脅威に耐えて生き延びられるようにする遺伝子を突き止めるため、ゲノム全域で一律の遺伝子スクリーニングを行った。さまざまな遺伝子を含むDNA分子をラット培養細胞に導入したのち、接着できる培養皿から接着できない環境へと細胞を移し替えたのである。

対照用の(無操作の)細胞は、この手順で基質から離されると死んでしまった。しかし、操作した細胞のうち1つの集団は生き残った。

図1 生き延びて広く散るべし。上皮細胞は通常、互いに接着し合い、また基質とも接着している。こうした上皮細胞が本来の居場所から離れるとプログラム細胞死を起こす。この過程をアノイクスという。これに対して癌細胞は、自己分泌もしくは傍分泌の機構を使ってプログラム細胞死を抑え、組織浸潤を引き起こし、酸素供給用に新生血管の成長を促して、生き延びることができる。Douma たち³の報告にあるように、自己分泌型(自己刺激型)の機構には TrkB タンパク質の産生が含まれる。TrkB 産生は脳由来神経栄養因子(BDNF)に活性化され、続いて TrkB が AKT/PKB タンパク質を活性化する。傍分泌型の機構には、外部の成分(免疫細胞、他の基質類、血管の細胞など)との相互作用が含まれる。図では簡略化のため、傍分泌型の機構は転移部位のみで作用するように描いてあるが、実際には原発腫瘍でも作用しうる。

Douma たちが調べたところ、これらの細胞には TrkB というタンパク質をコードする DNA 分子が導入されていた。TrkB は神経系に関与することでよく知られており、主要なリガンドである脳由来神経栄養因子(BDNF)と協同で働いて、網膜細胞やグリア細胞といった正常な神経構成細胞の増殖や分化、生存を促進する⁵。Douma たちが見つけた生き残りの上皮細胞は、この仕組みを流用し、宿無しになっても死なずにすんだものののだ。

ところが Douma たちは、基質から離れた TrkB 発現細胞が長球形の細胞凝集体となって生き延び、増殖し続けることも見つけた。では、これらの細胞が生き延びられたのは、単に接着の相手を基質から隣り合う細胞へと切

り替えたためなのだろうか。そうは思われない。Douma たちのさらなる実験によれば、どうやら TrkB の産生で細胞内回路が連結しなおされ、アノイクスに耐性をもてるようになったらしい。具体的にいうと、TrkB がホスファチジルイノシトール-3-OH キナーゼ(PI(3)K)の活性化を引き起こしたのだ。PI(3)Kはタンパク質キナーゼAKT/PKBという別の酵素を活性化することがわかっており⁶、この酵素も TrkB 産生細胞で活性があった。この結果、アノイクスやこれに似た細胞死に関与するカスパーゼというDNA切断酵素が阻害されたのである。

PI(3)K 酵素は、転移に伴って見られる他の多くの細胞機能も助長する⁶⁻⁸。たとえば、

PI(3)K 経路のおかげで細胞は「骨格」を変形したり「足」を突き出したりすることができ、それにより移動可能となる。これは組織への浸潤にあたって重要である。この経路は、低酸素状態になった腫瘍内で新生血管形成が促されることにも関係する。当然のことながら、上皮癌の主要な種類すべてで PI(3)K 経路が制御されなくなっていることが報告されている。その原因となりうるのは、経路上流の抑制因子タンパク質の減少や、PI(3)K の構成的活性化、もしくは経路下流成分の活性化だが、今回の成果から、どうやら経路上流の活性化因子 TrkB の産生も原因になるらしい。この PI(3)K 経路を考慮に入れることで、TrkB が単独でどうやってラット腸管上皮細胞にアノキス耐性を起こすのか、また Douma たちが示したように、なぜ TrkB をマウスに注入しただけで細胞に転移能を持たせるのに十分なのかを説明できるかもしれない。in vivo では、癌細胞に固有の遺伝的不安定性のせいで、TrkB の発現が増大したり経路下流の出来事が活性化されたりする可能性も考えられる。

転移に必要な特徴すべてを引き起こすのに必要(もしくは必要十分)な分子の例は、実験モデルでいくつか見つかった。最近見つかった例として Twist があり、この分子は遺伝子転写因子で、発生中の体型変化を制御する⁹ことがわかっている。転移に必要な分子的プログラムはさまざまな開始点から引き起こされうると推測できる。だが Douma たちの研究成果を踏まえると、基質や他の細胞との接着がなくても細胞を生存可能にする成分は、転移誘導のどの過程にも含まれているという見方もできるかもしれない。この見方と符号するように、Twist を強制的に発現させると細胞浸潤が促進され、E-カドヘリンタンパク質に介在される細胞間接着が消失する原因となる⁹。おそらく Twist もまた PI(3)K 経路や AKT/PKB を流用できるのだろう。PI(3)K 経路も AKT/PKB も、E-カドヘリンが関与する細胞間認識に関係することがわかっている¹⁰。

TrkB は宿無しになった細胞を生き延びさせ、ひいては転移を可能にする。とすれば、このタンパク質の阻害は有効な抗癌策となりはしないだろうか。ことによるとそうかもしれないが、この憶測については現実的になるべきだろう。腫瘍細胞は、TrkB や BDNF に介在されるような自己刺激型(自己分泌型、つまり

細胞が自身の分泌した因子類に作用を受ける仕組み)のシグナル伝達ループによってか、もしくは傍分泌型(細胞が分泌した因子類が隣接細胞に直接作用する仕組み)の環境との相互連絡によって生き延びることができる(図 1)。こうした相互連絡機構は同一の分子を使っている可能性がある。たとえば、BDNF は血管内壁をおおう細胞によって作られ、低酸素状態で増産される¹¹。こうした出来事が、原発腫瘍や転移部位で腫瘍細胞と新生血管の両方の生存を促進するのかもしれない。ただし、傍分泌型シグナル伝達に関与する分子は他にもあり、TrkB を標的とする治療戦略がこうした他のチャンネルにより裏をかかれて阻まれる可能性を想定しておくべきだろう。

宿無し状態は、細胞に降りかかるさまざまな環境ストレスの 1 つにすぎない。こうしたストレス問題を克服する 1 つの方法は、細胞にとって健康的な新しい場所を探すことだ。したがって細胞が生存のために移住を迫られることは頻繁にある。たとえば栄養分が不足した酵母は移動用の菌糸様構造を伸ばして、もっとよい条件を探す。同じように、栄養分に恵まれない粘菌コロニーは「偵察隊」を派遣する。そして癌細胞は、酸素やホルモン、栄養分が欠乏したり過密状態になったりすると、転移して(つまり局所の組織に浸潤し、リンパ

や血流中に入り、離れた場所で循環系を出て最終的に二次的コロニーを確立することで)生き延びようとするらしい。

過酷あるいは異質な環境に置かれても死を回避することは、どんな放浪行動の場合にも基本となる必要条件だろう。Douma たち³が報告したような生存と移住の両方を促進させる仕組みは、腫瘍細胞(と新生血管)に好都合に働くと思われる。それどころか、この仕組みは腫瘍細胞が転移の「適性テスト」に合格するための必須条件なのかもしれない。■

著者の Lance A. Liotta と Elise Kohn は米国立衛生研究所の国立癌研究所 (the National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892-1500, USA) に所属している。

e-mail: lance@helix.nih.gov

1. Liotta, L. A. & Kohn, E. *Nature* **411**, 375–379 (2001).
2. Frisch, S. M. & Ruoslahti, E. *Curr. Opin. Cell Biol.* **9**, 701–706 (1997).
3. Douma, S. *et al. Nature* **430**, 1034–1040 (2004).
4. Lawlor, E. R., Scheel, C., Irving, J. & Sorensen, P. H. *Oncogene* **21**, 307–318 (2002).
5. Huang, E. J. & Reichardt, L. F. *Annu. Rev. Biochem.* **72**, 609–642 (2003).
6. Wendel, H. G. *et al. Nature* **428**, 332–337 (2004).
7. Brader, S. & Eccles, S. *Tumor* **90**, 2–8 (2004).
8. Davies, M. A. *et al. Cancer Res.* **58**, 5285–5290 (1998).
9. Yang, J. *et al. Cell* **117**, 927–939 (2004).
10. Pece, S. *et al. J. Biol. Chem.* **274**, 19347–19351 (1999).
11. Kim, H., Li, Q., Hempstead, B. L. & Madri, J. A. *J. Biol. Chem.* **279**, 33538–33546 (2004).

瓶の中に入った手紙

Woodruff T. Sullivan III

地球外文明は、具体的な物質をはるかな星間を越えて送る方が、電磁波を使うよりも交信を行う際の効率がずっとよいことをすでに知っているかもしれない。

原文: *Message in a bottle*

Nature Vol. 431 (27–28)/2 September 2004; <http://www.naturejpn.com/digest>

私たちは孤独なのだろうか。地球外知的生命探査 (SETI) はまだ信号を感知していないが、これまでのところ宇宙全体のほんの少ししか探索されていないことから、その努力が続いている。このような計画のほと

んどすべては地球外生命を捜すために電波望遠鏡を使うという Cocconi と Morrison が 45 年前に *Nature* に発表した¹ 有力な方法論を踏襲している。星間交信の手段として、その効率についてさまざまな議論を重ねた上で、電