

に bZIP 型転写因子なのだろうか？ この疑問に答えるため、種々の生物における細胞質スプライシングと RIDD の分子機構の解明が進むことが期待される。

- 1) 吉田秀郎 (2006) 蛋白質 核酸 酵素, 51, 863–870.
- 2) Moore, K.A. & Hollien, J. (2012) *Annu. Rev. Genet.*, 46, 165–183.
- 3) Iwata, Y. & Koizumi, N. (2012) *Trends Plant Sci.*, 17, 720–727.
- 4) Koizumi, N., Martinez, I.M., Kimata, Y., Kohno, K., Sano, H., & Chrispeels, M.J. (2001) *Plant Physiol.*, 127, 949–962.
- 5) Okushima, Y., Koizumi, N., Yamaguchi, Y., Kimata, Y., Kohno, K., & Sano, H. (2002) *Plant Cell Physiol.*, 43, 532–539.
- 6) Deng, Y., Humbert, S., Liu, J.-X., Srivastava, R., Rothstein, S. J., & Howell, S.H. (2011) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108, 7247–7252.
- 7) Nagashima, Y., Mishiba, K.I., Suzuki, E., Shimada, Y., Iwata, Y., & Koizumi, N. (2011) *Sci. Rep.*, 1, 29.
- 8) Hayashi, S., Wakasa, Y., Takahashi, H., Kawakatsu, T., & Takaiwa, F. (2012) *Plant J.*, 69, 946–956.
- 9) Wakasa, Y., Hayashi, S., Ozawa, K., & Takaiwa, F. (2012) *Sci. Rep.*, 2, 944.
- 10) Mori, T., Ogasawara, C., Inada, T., Englert, M., Beier, H., Takezawa, M., Endo, T., & Yoshihisa, T. (2010) *Mol. Biol. Cell*, 21, 3722–3734.
- 11) Iwata, Y. & Koizumi, N. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102, 5280–5285.
- 12) Iwata, Y., Fedoroff, N.V., & Koizumi, N. (2008) *Plant Cell*, 20, 3107–3121.
- 13) Aragón, T., van Anken, E., Pincus, D., Serafimova, I.M., Korrenykh, A.V., Rubio, C.A., & Walter, P. (2009) *Nature*, 457, 736–740.
- 14) Yanagitani, K., Imagawa, Y., Iwawaki, T., Hosoda, A., Saito, M., Kimata, Y., & Kohno, K. (2009) *Mol. Cell*, 34, 191–200.
- 15) Yanagitani, K., Kimata, K., Kadokura, H., & Kohno, K. (2011) *Science*, 331, 586–589.
- 16) 柳谷耕太, 河野憲二 (2012) 化学と生物, 50, 633–640.
- 17) Kimmig, P., Diaz, M., Zheng, J., Williams, C.C., Lang, A., Aragón, T., Li, H., & Walter, P. (2012) *eLIFE*, 1, e00048.
- 18) Mishiba, K., Nagashima, Y., Suzuki, E., Hayashi, N., Ogata, Y., Shimada, Y., & Koizumi, N. (2013) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 110, 5713–5718.

小泉 望, 長島 幸広
(大阪府立大学生命環境科学研究科)

Conservation and divergence of cytoplasmic splicing in the organisms

Nozomu Koizumi and Yukihiro Nagashima (Graduate School of Environmental and Life Sciences, Osaka Prefecture University, 1-1 Gakuen-cho, Nakaku, Sakai 599-8531, Japan)

がん細胞はどこに行くのか～ケモカインによるがん転移の臓器選択性と新たな治療戦略の構築～

1. はじめに

高度な外科的手術方法の開発や、画期的な分子標的治療薬の導入等、がん治療技術は目覚ましい進歩を遂げている。しかしながら、高齢化社会の進行とともに、わが国のがんの罹患者数、死亡者数は増え続けている。この要因として、がん細胞の発生臓器（原発巣）から遠隔臓器への移動（がん転移）が挙げられる。すなわち、「がん転移を制圧するは、がんを制圧する」ことであり、したがって、「がん転移の分子機序を解明」し、そこから「新たな創薬戦略を構築」することは重要な研究課題である。がん転移はランダムに起こるわけではなく、例えば、乳がんは肺や骨へ、大腸がんは肝臓へと、ある程度の指向性があり、これらはがん転移の臓器選択性と呼ばれている。実際に、これらの現象は、1889年に莫大ながん患者の剖検解析結果から、イギリスの外科医である Stephen Paget により“seed and soil”説として提唱されており¹⁾、100年以上たった現在も、この現象解明が種々の学問研究領域でなされているのが現状である。

ケモカイン (chemokine) は、細胞遊走を主要な作用とするサイトカインの一群であり、ヒトでは50種にのぼるケモカインと18種のケモカイン受容体 (レセプター) が同定されている²⁾。臓器は恒常的あるいは炎症をはじめとした刺激によりケモカインを放出し、ケモカイン受容体を発現する細胞 (リンパ球など) はケモカインの濃度勾配・発現部位に従って移動 (遊走) する。それぞれの組織、臓器やリンパ球はその種類によって発現パターンが異なるため、どのリンパ球がどの臓器に移行するかは、ケモカインによって厳密に制御されている。

現在、我々は、このがん転移の臓器選択性の分子機序を免疫学の研究領域から迫るべく、リンパ球の生体内挙動とがん細胞の転移挙動の類似性をケモカインに見だし研究を進めている (図 1a)³⁾。将来的には、がん転移に対する新たな治療戦略を創造することを目的としている。本稿では、我々の研究結果ならびにがん細胞上のケモカイン受容体を標的とした創薬の現状を解説する。

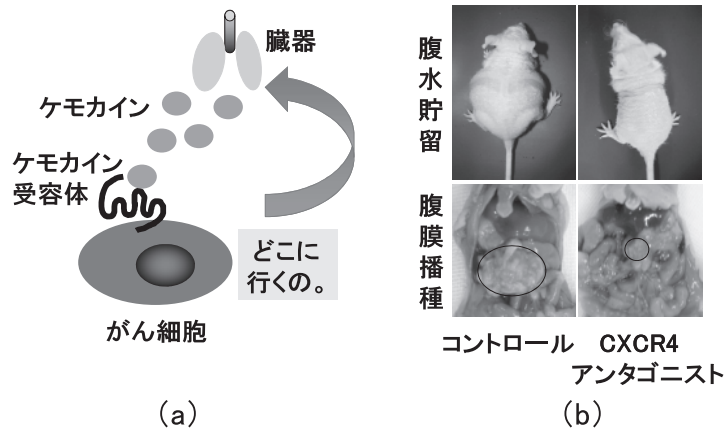


図1 胃がんの標的分子 CXCR4

2. 胃がんの腹膜播種とケモカイン受容体 CXCR4

2011年にわが国においてがんで死亡した人の数は約35万7千人であり、部位別の死亡数は、男性、女性ともに肺(男性23.8%, 女性13.5%)に次いで胃(男性15.4%, 11.8%)となっている。また、2007年における部位別の罹患数は、男性では胃が最も多くがん罹患全体の20%を占めている⁴⁾。その中でも、胃がんの腹膜播種は、胃がんの治療を困難にしている要因であり、克服すべき課題である。そこで、まず始めに我々は、ヒト胃がん細胞株に発現している種々ケモカイン受容体の網羅的な探索を行った結果、胃がん患者の腹膜播種部位より採取されたヒト胃がん細胞株において、ケモカイン受容体 CXCR4 が特異的に高発現していることが確認された⁵⁾。

3. 胃がん細胞を引っ張るケモカイン CXCL12

そもそも、ケモカインは、リンパ球に作用して、リンパ球を遊走、すなわち引っ張る能力があるサイトカインである。そこで次に、リンパ球と同様にケモカインによって、腹膜播種性ヒト胃がん細胞株も遊走するか否かを解析した。穴の空いたフィルターで上下区切られているチャンバーの上層に腹膜播種性ヒト胃がん細胞を、下層に、ケモカイン受容体 CXCR4 のリガンドである CXCL12 を入れると、リガンド濃度依存的な細胞遊走の亢進が確認され、その亢進は、CXCR4 の中和抗体で完全にブロックされる結果となった。一方、当初は、細胞に遊走能力を付与することがケモカインの主要な役割であると考えられていたが、近年、細胞遊走以外にも様々な細胞機能の変化をもたらすことが報告されている。なかでも、ケモカイン CXCL12 は

細胞遊走以外にも、血管新生や造血細胞の分化・増殖などの多くのかつ強力な生理活性を有する。今回の我々の実験結果から、ケモカイン CXCL12 は腹膜播種性ヒト胃がん細胞の増殖も亢進させることが明らかとなった。

4. 胃がんの新たな治療標的分子 CXCR4

ここまでで、ケモカイン CXCL12 は、腹膜播種性ヒト胃がん細胞上に発現しているケモカイン受容体 CXCR4、細胞の遊走のみならず増殖も亢進することが明らかとなった。そこで、ケモカイン受容体 CXCR4 が胃がんの腹膜播種治療における標的分子となり得るのか否かを、ヒト胃がん細胞の腹膜播種モデルを用いて治療実験を行った。腹膜播種性ヒト胃がん細胞をヌードマウスの腹腔に移植後、ケモカイン受容体 CXCR4 のアンタゴニスト AMD3100 を腹腔内に投与したところ、著しい腹膜播種の抑制並びに腹水貯留の減少が確認できた(図1b)。この結果は、CXCR4 が新たな治療標的分子となり得ることを明確に示している。

5. CXCR4 を指標とした胃がんの腹膜播種診断の有用性

次に我々は、ケモカイン受容体 CXCR4 のリガンドであるケモカイン CXCL12 は、どこから産生されるのか、ヒト臨床検体を用いて検討を行った。その結果、CXCL12 は腹膜の中皮細胞が主な産生源であることが明らかとなった。興味深いことに、炎症や正常時の腹水中には、ケモカイン CXCL12 がほとんど確認できないのに対して、胃がんの腹水中には高濃度の CXCL12 が存在することも確認された。最後に、胃がん患者46名において、胃がんの原発巣におけるケモカイン受容体 CXCR4 の発現と腹膜播種との関係を調査した。その結果、ケモカイン受容体

CXCR4陽性例26例中、腹膜播種症例は22例と、統計的に優位に相関することも、免疫組織科学的な解析から明らかとすることができた。そこで、CXCR4が胃がんの腹膜播種診断に有用であると判断される。

6. ケモカイン受容体 CXCR4 を標的とした胃がんの腹膜播種治療に向けて

これまでに、腹膜中皮細胞より産生されたケモカイン CXCL12が胃がん細胞上のケモカイン受容体 CXCR4に作用し、腹腔中に胃がん細胞を遊走させ、さらに増殖も引き起こすことが、胃がんの腹膜播種成立の一環として明らかとなった。したがって、胃がん細胞上のケモカイン受容体 CXCR4は胃がんの腹膜播種治療に関する新規標的分子であり、我々は、今後、創薬への歩みを着実に進めたいと考えている。

7. 日本初の抗体医薬品、抗 CCR4 抗体

ここからは、ケモカイン受容体を標的としたがん治療薬開発の現状を述べたいと思う。昨年度は、ケモカイン研究のみならず、日本の創薬研究におけるエポックメイキングとなる年であった。2012年5月29日、協和発酵キリンから、日本初の抗体医薬品として成人T細胞白血病(ATL)に対する治療薬モガムリズマブ(製品名ポテリジオ)が発売された⁶⁾。この抗体医薬の開発は、基礎研究(①CCR4の機能解析とATL)、企業研究(②抗体医薬品の効果向上技術の開発)および臨床研究(③迅速な橋渡し研究と福祉への新たな貢献)、まさに、三つのメイドインジャパン研究の集積から達成された誇るべき成果である。

1) 一つ目のメイドインジャパン、CCR4の機能解析とATL

ケモカイン研究は、1980年代後半に2名の日本人研究者が、リポ多糖(LPS)刺激末梢単核球の培養上清から好中球遊走因子としてCXCケモカインのプロトタイプであるインターロイキン(IL)-8を発見したことが始まりである。また、モガムリズマブの標的分子であるケモカイン受容体CCR4は1985年にクローニングされ、そのリガンドであるケモカインの同定や受容体の機能解析や抗体作製は、上記の抗CCR4抗体開発メンバーを含めた日本人研究者を中心として精力的に行われてきた。CCR4は、IL-4およびIL-5を産生するTh2タイプのメモリーT細胞に選択的に発現しており、Th1タイプには発現していない。一方で、リンパ系腫瘍においては、ATLのほとんどの症例が

CCR4陽性であることが報告されている⁷⁾。ATLはおもに母乳を介したHTLV-1(human T-cell leukemia virus type 1)の垂直感染により数十年の経過で発症する。最近、ATLでのCCR4高レベル発現を制御する因子として、AP-1ファミリーの転写因子Fra-2が見いだされている。興味深いことに、Fra-2は正常T細胞ではほとんど発現が確認できない。また、皮膚指向性のメモリーT細胞において、CCR4の発現が確認されている。この知見は、ATLが皮膚へ浸潤しやすいことに対して合目的であると考えられる。

2) 二つ目のメイドインジャパン、ポテリジェント抗体

このように、CCR4はATL治療における有望な標的分子として認識されるようになり、抗CCR4抗体医薬品の開発が着手された。すでに、数多くの抗体医薬が上市されており、医薬品の売上高としても、近年は上位を複数の抗体医薬品が占めるまでになってきている⁸⁾。抗体医薬品の薬効メカニズムは、中和活性、アゴニスト活性、および免疫機能活性の三つに大別できる。免疫機能活性としては、抗体依存性細胞傷害活性(ADCC活性)および補体依存性細胞傷害活性(CDC活性)が重要である。ADCC活性とは、標的細胞に結合した抗体にNK細胞やマクロファージなどのリンパ球が機能細胞として結合し、抗体依存的に標的細胞を傷害する仕組みである。協和発酵キリンの研究グループは、抗体糖鎖のうちフコースを除去することで抗体のADCC活性を顕著に増強可能(50~1000倍)であることを明らかとし、このフコース除去によるADCCの増強抗体はポテリジェント抗体と命名された。モガムリズマブは、このポテリジェント技術⁹⁾により開発された。

3) 三つ目のメイドインジャパン、迅速な橋渡し研究と福祉への新たな貢献

抗CCR4抗体の迅速な橋渡し研究は終了し、ポテリジェント抗体モガムリズマブの福祉への貢献は、期待を持って今まさに始まったところである。本抗体医薬品の臨床開発のヒストリーや治療効果に関する詳細は各種総説を参照されたい^{6, 10, 11)}。是非、三つのメイドインジャパン研究の集積成果をご確認頂きたい。

8. おわりに

以上のように、がん細胞上に発現するケモカイン受容体は、抗体治療における有効な治療標的であることが証明された。今後は、我々のグループも含めて、種々の疾病に対して、ケモカイン受容体を標的とした第二、第三のメイド

インジャパン医薬品が開発されることを願う次第である。

謝辞

本研究のご指導を頂いた以下の先生に感謝を申し上げます。

安本和生先生（金沢大学がん進展制御研究所），中山隆志先生（近畿大学薬学部），義江修先生（近畿大学医学部），櫻井宏明先生（富山大学薬学部），および済木育夫先生（富山大学和漢医薬学総合研究所）。

- 1) Paget, S. (1889) *Lancet*, **1**, 571-573.
- 2) 義江 修, 野見山尚之, 宮坂昌之監修 (2000) ケモカインハンドブック (細胞工学別冊, ハンドブックシリーズ), 秀潤社.
- 3) Koizumi, K., Kato, S., Sakurai, H., Hashimoto, I., Yasumoto, K., & Saiki, I. (2012) *Front. Biosci. (Schol. Ed.)*, **4**, 269-276.
- 4) 公益財団法人 がん研究振興財団 (2012) *がんの統計* '12.

- 5) Yasumoto, K., Koizumi, K., Kawashima, A., Saitoh, Y., Arita, Y., Shinohara, K., Minami, T., Nakayama, T., Sakurai, H., Takahashi, Y., Yoshie, O., & Saiki, I. (2006) *Cancer Res.*, **66**, 2181-2187.
- 6) 小畑長英, 水谷昌人, 天羽正登, 百合本悟 (2013) 日本薬理学雑誌, **141**, 100-105.
- 7) 義江 修 (2011) 炎症と免疫, **19**, 468-474.
- 8) 川西 徹 (2012) 臨床と微生物, **39**, 421-427.
- 9) 設楽研也 (2009) *YAKUGAKU ZASSHI*, **129**, 3-9.
- 10) 森美美子, 石田高司, 上田龍三 (2012) 現代医学, **60**, 305-309.
- 11) 石田高司, 上田龍三 (2010) 医学のあゆみ, **235**, 587-593.

小泉 桂一

(富山大学和漢医薬学総合研究所)

Where do cancer cells go? Cancer cells' chemokine receptors and the development of a new therapy for cancer metastasis

Keiichi Koizumi (Institute of Natural Medicine, University of Toyama, Sugitani 2630, Toyama 930-0194, Japan)