

がん悪液質の発症にかかわるがん微小環境因子の  
同定と治療応用

立命館大学

林 嘉宏

## 【研究の背景と目的】

がん悪液質は、著しい筋組織の減少と炎症を特徴とする症候群である。進行がん患者の80%でみられ、がんによる死因の30%を占めるものの、有効な予防法や病態を根本的に解消する治療法は存在しない。がん悪液質発症機序の解明と新規治療戦略の構築は、がん領域に共通する喫緊の課題である。最近、研究代表者は、悪液質と持続的単球増加が特徴的な血液がんの病態に着想を得て、がん悪液質病態を誘導する新規単球サブセット (Cachexia-inducible Monocytes, CiM) を見出した (*Nature Commun.* 2024)。CiMは、定常状態の単球ではみられない表面抗原 CD38 を発現し、骨格筋萎縮を誘導する炎症性サイトカイン IL-36G を産生することがわかった。重要なことに、固形がん病態でもこの CiM が出現すること、CiM に関連するシグナル経路をブロックすることで悪液質病態の発症が抑制されることを示した。

そこで、本研究では、研究代表者が同定した新規単球サブセットに着目し、その制御に関わるがん微小環境因子を時空間的に解析することにより、がんの進行とそれに伴って発症するがん悪液質病態との関係性を基盤的に理解し、がん悪液質に対する新規治療法の開発につなげることを目的とした。

## 【方法と結果】

マウス乳がん細胞株 4T1 および悪性黒色腫細胞株 B16 の皮下移植モデルを用いた検討で、皮下の腫瘤サイズ (原発巣) と体重減少の進行が相関しないことを確認した。そこで、ルシフェラーゼ遺伝子をこれらの細胞に導入し、血行性転移モデルを作製して検討を進めたところ、臓器 X での腫瘤形成が、末梢血単球中の CiM 割合や体重減少と相関関係にあることを見出した。一方、がんの主要転移先である臓器 Y・Z での腫瘤形成や腫瘍細胞の頻度は、CiM の割合や悪液質病態の進行との関連性がみられなかった。

さらに検討を進め、疾患データベースに登録されている臓器 X 転移例の遺伝子発現データを解析し、そこから産生・放出される TLR4 リガンドとして、因子 A をコードする *Gene A* を同定した。臓器 X を構成するヒト細胞と種々のヒトがん細胞株 (PK45H、HCT116、MCF7) を共培養すると、臓器 X を構成するヒト細胞において *Gene A* の発現レベルが顕著に増加することを RNA-Seq および qPCR で確認した。また、悪液質を発症した血行性転移モデルにおいて、がんの浸潤・転移がみられた臓器 X の組織で *Gene A* の発現レベルが上昇していることも確認した。さらに、因子 A のリコンビナントタンパク質を、マウス骨髄細胞由来マクロファージの培養液中に添加すると、CD38 の発現亢進がみられることを確認した。これらの結果から、がんの臓器 X への浸潤・転移に伴い、TLR4 リガンドである因子 A が産生され、CiM の誘導につながるという機序の存在が示唆された。

## 【今後の展望】

現在、*Gene A* コンディショナルノックアウトマウスの作製のため、*Gene A* flox マウスと、臓器 X 特異的に Cre を発現するマウスの交配を進めている。今後、このマウスを用いてがんの血行性転移モデルを作製し、CiM 誘導や悪液質病態の進行における因子 A の機能解明をめざす。また、因子 A の機能を阻害する抗体の作製を進め、治療標的としての有用性検討も予定している。

## 【謝辞】

本研究課題の遂行にご支援を賜りました公益財団法人がん研究振興財団に深く感謝申し上げます。