



〔特別講演〕

がん浸潤転移におけるEMT-CD44病理学

千葉大学 名誉教授 張ヶ谷 健 一

病理学領域ではがんの診断、病態解析はもっとも重要な分野の一つで、また、多くの病理学者がこの課題に取り組んできております。私も長く腫瘍病理学教室に在籍した経緯から、がん浸潤転移に関わる分子機構に興味を持ち、この課題に取り組んできました。がん細胞が好酸性の胞体を持って、紡錘形になる現象は古くから知られておりました。

近年では、がんの浸潤転移機構は、動物の形態形成の際に起こる上皮-間葉転換 (Epithelial-mesenchymal Transition, EMT), この細胞機構との類似性が指摘されております。細胞学的に3つの大きな表現型の変化があります。

1. 敷石状の配列をもった上皮様形態から非接着性の分散した紡錘形の間葉系細胞形態への変化
2. 分化抗原の変化: 上皮マーカーから間葉系マーカーへの変化
E-cadherin, keratin の発現から vimentin, N-cadherin の発現への変化
3. 静止細胞から運動能のある細胞への変化

EMT を起こした細胞ではすべて3つの表現型がある必要はないのですが、必ず持たなければならぬ形質は単一細胞として遊走することのできる形質です。そして、がんにおけるEMTの起こる局所は、がん細胞の浸潤先端部invasive frontです。近年の研究結果からはこのEMTプログラムのinitiatorはチロシンキナーゼシグナルとされており、これらが誘導する転写因子群の活性化、effectorが機能し、EMTプログラムが進行します。これらのシグナル経路はそれ自身が細胞運動や浸潤に関与するシグナルですが、これらはがん発生の比較的早い段階から増強していることが知られており、がん浸潤転移を起こす局面で、さらに細胞運動を亢進する別のtriggerとなる機構や誘導因子が想定されています。我々はこの未知のtriggerとしてCD44の活性化があり、この下流の

RhoGTPase活性化、アクチン細胞骨格、接着斑の再構成が起こり、細胞の運動能が亢進する結果を報告し、EMTのtriggerとしてCD44が機能することを報告してきました。

この際、がん細胞のCD44受容体が低分子量ヒアルロン酸 (LMW-HA) と結合して、がん細胞活性化が起動されます。この機構の解析に乳がん細胞株を用いて解析しました。浸潤能の低い細胞株から高い細胞株について、細胞蛋白を採取して、上皮マーカー E-cadherin と間葉系マーカー vimentin の発現を検討すると、浸潤能の無い乳がん細胞株では上皮マーカーの E-cadherin, 上皮細胞形質を制御する転写因子 ESRP2 が発現しておりますが、浸潤能の高い細胞株は vimentin の発現と、EMT の転写因子 ZEB1 の発現と CD44 の発現が認められます。この結果はほぼ EMT の形質変化に対応しており、E-cadherin の発現低下、CD44 と EMT マーカーの発現と、浸潤能のあいだには強い相関がありそうだという推論が成り立ちます。

CD44のリガンドはヒアルロン酸 (HA) であることはよく知られた事実です。腫瘍間質はHAを一般の組織に比べて多く含んでいるといわれており、中でも、低分子サイズのHA (LMW-HA) が多いと報告されています。そして、これまで、ヒアルロン酸合成酵素 (HAS2) の産生やこのHAの受容体であるCD44発現は悪性腫瘍の悪性度に関連しているとする報告があります。しかし、CD44-HA結合とがん転移能活性化機構の詳細は最近までベールに包まれていました。そこで、我々はCD44発現細胞に種々のHMW-HAからLMW-HAを作用させて細胞運動能に与える影響を検証してみました。CD44発現細胞に高分子量のHA (HMW-HA) を作用させても、細胞に目に見えた変化は起こりません。一方、低分子量HA (23kDa HA LMW-HA) を作用させると、細胞は細長く変化し、運動能を亢進するこ

とがわかります。また、HAの分解酵素である hyaluronidase-2 (Hyal-2), CD44発現する高浸潤能のある乳がん細胞株BT549で、Hyal-2,あるいは、CD44, いずれかをsi-RNAにて発現低下させると40%から50%程度、細胞運動能が減少します。このことはHMW-HA合成をするがん細胞でHyal-2とCD44分子が細胞膜上にあれば、LMW-HAは細胞自身が製造し、自らを刺激し運動能を亢進させることができるのです。即ち、CD44陽性がん細胞は細胞周囲のHA, 自身の細胞膜上に持つHyal-2を持つautocrine機構を介して自らを活性化できる可能性が示唆されます。これらの結果を総合すると、がんの浸潤先端ではEMTを起こしたがん細胞の運動能を亢進させるtriggerとしてヒアルロン酸合成酵素の発現、ヒアルロン酸分解酵素-CD44システムが機能しており、がん細胞の原発巣からの離脱と細胞運動能を亢進させることが推定されます。

CD44は、生体の生命維持に必要な分子ではないようですが、様々な病態において生体活動に大

きな影響を及ぼす分子であり、がんの病態ではがん細胞の悪い振る舞いを演出する分子であると言えます。そして、多機能分子CD44の研究は、これまでに広範な領域にわたり膨大な報告があります。研究課題によって様々な機能が提唱されており、また、この状況はあたかも“群盲象を撫でる”状況に近いものであります。我々の行ったCD44遺伝子欠損マウスの検察でも、軽度な障害はあるにしても、ほぼ正常に生育し、子孫を増やし、天寿を全うすることができます。生理学的な状態においては重要な機能の担い手ではなく、幹細胞生物学やがん細胞生物学、感染症の病態で思わぬ重要な機能を果たしていることが判ってきております。どうやら、CD44分子はがんの浸潤転移における標的分子としては極めて有望な標的であるように思われます。この講演を終えるにあたり、この数年、私が病理学の実践として取り組んでいるDigital Pathologyの現況と展望についても若干触れてみたいと考えております。