



## プレス通知資料（研究成果）

2022年9月28日

国立大学法人東京医科歯科大学

### 「増殖をしていない口腔がん細胞が運動能を獲得して転移するメカニズムを発見」 — がん転移を抑制する新規治療法の開発に期待 —

#### 【ポイント】

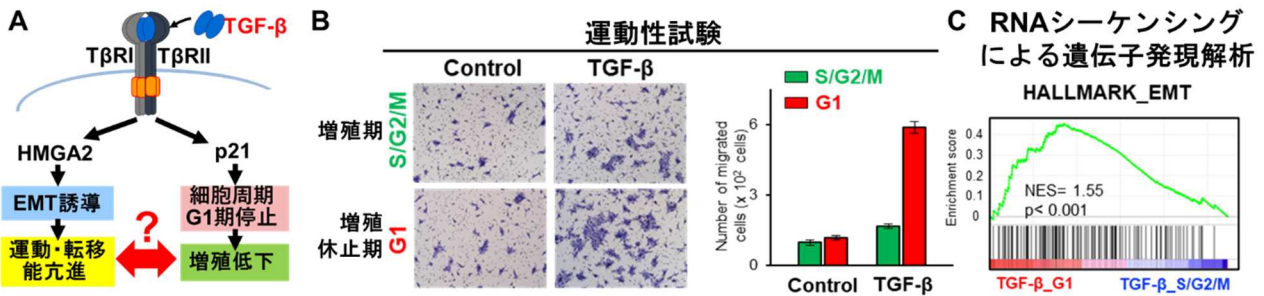
- がん微小環境に豊富に存在するトランスフォーミング増殖因子(TGF- $\beta$ )<sup>\*1</sup>により増殖が低下した口腔がん細胞が運動能を獲得して転移をすることをつきとめました。
- TGF- $\beta$ は頭頸部がん患者の予後不良因子であるケラチン結合因子(KRTAP2-3)<sup>\*2</sup>の発現を上昇させることで口腔がん細胞の上皮間葉移行(EMT)<sup>\*3</sup>を誘導するという新たなメカニズムを見出しました。
- 様々ながんの病態解明と新規治療法開発への応用が期待できます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 病態生化学分野の渡部 徹郎教授と井上 カタジナアナ助教と高橋 和樹連携研究員の研究グループは、東京大学大学院医学系研究科の宮園 浩平教授、大阪大学大学院歯学研究科の内橋 俊大講師、大阪大学蛋白質研究所の岡田 眞里子教授、和歌山県立医科大学医学部の橋本 真一教授、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科の三浦 雅彦教授グループとの共同研究で、口腔がんの転移の原因が、TGF- $\beta$ により発現が上昇する KRTAP2-3 の作用で誘導される EMT であることをつきとめました。この研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)次世代がん医療加速化研究事業(P-PROMOTE)「口腔がん微小環境ネットワークシグナルの制御による多角的がん治療法の開発」(研究開発代表者:渡部徹郎)、文部科学省科学研究費補助金等の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Cell Reports(セル・リポーツ)に、2022年9月27日午前11時(米国東部夏時間)にオンライン版で発表されました。

#### 【研究の背景】

がん細胞は正常細胞が無限の増殖能を獲得することにより生じ、さらに運動・浸潤能を獲得することで、全身に転移し患者の生命を奪います。多くの抗がん剤は細胞増殖を標的としていますが、がんによる死亡の9割が転移に関連していることを考えると、がんの進展におけるがん細胞の運動・転移能の獲得機構の解明は急務です。腫瘍組織に豊富に存在する TGF- $\beta$  は EMT 誘導を介した運動能亢進という「がん促進作用」と細胞周期を G1 期に停止させることによる増殖低下という「がん抑制作用」を持っていますが、その相反する2つの作

用の関連性については未解明でした(図 1A)。



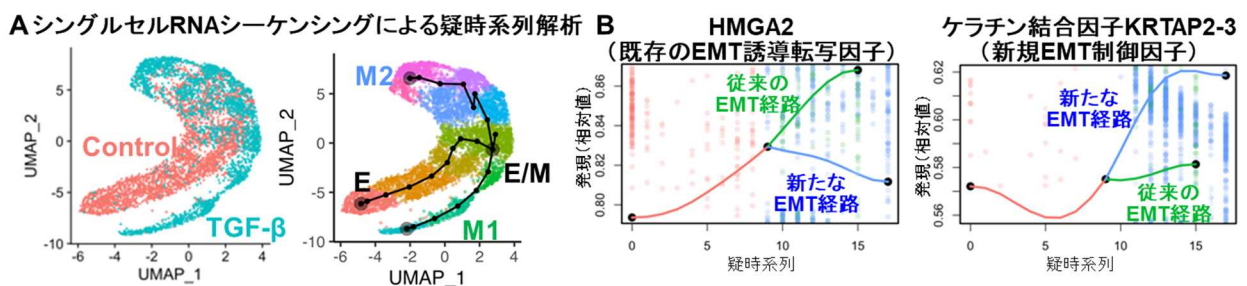
**図1 TGF-β により細胞周期が G1 期で停止したがん細胞の運動能が EMT の誘導により亢進する：**

(A) TGF-β は I 型(TβRI)ならびに II 型(TβRII)受容体に結合して、細胞内にそのシグナルを伝達する。TGF-β は HMGA2 や Slug などの転写因子の発現を上昇させて EMT を誘導することでがん細胞の運動・転移能を亢進しつつ、細胞周期を G1 期に停止させることで増殖を低下させるが、これらの2つの作用の関連性についてはわかっていなかった。(B) 細胞周期をモニターできる Fucci システムを用いて G1 期の細胞と S/G2/M 期の細胞を分取したところ、TGF-β によって増殖が休止した細胞の運動能が最も高かった。(C) RNA シーケンシングによる GSEA 解析により、TGF-β によって G1 期に停止した細胞においては S/G2/M 期と比較して EMT が誘導されていることが示された。

**【研究成果の概要】**

そこで研究グループは、細胞周期をモニタリングできる Fucci システムを用いて G1 期に移行して増殖が低下した細胞と S/G2/M 期に存在する増殖している細胞を FACS で分取して運動性試験と RNA シーケンシングを行ったところ、TGF-β により増殖が停止した細胞の運動性が高く(図 1B)、EMT が誘導されていることを見出しました(図 1C)。

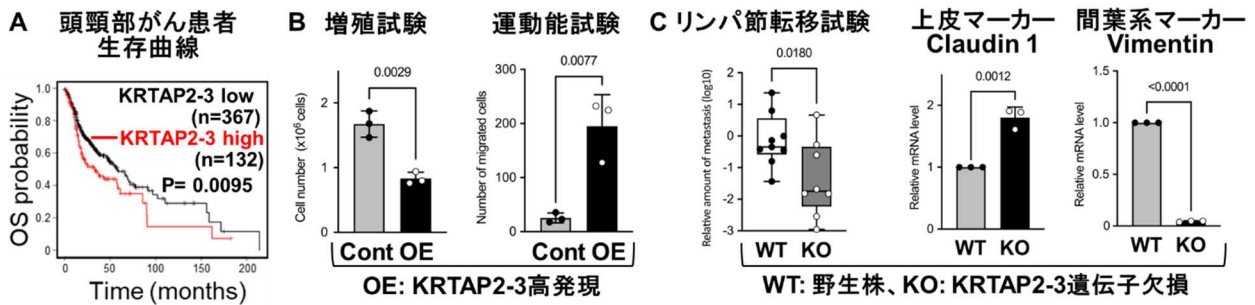
さらに、シングルセル RNA シーケンシングによる解析により、TGF-β により誘導される EMT には従来報告されていた HMGA2 転写因子発現を介するものに加えて、細胞周期が G1 期に停止した細胞を形成する新たな経路が存在することを見出しました(図 2A)。



**図2 TGF-β 誘導性の EMT により 2 種類の間葉系がん細胞が形成される：**

(A) シングルセル RNA シーケンシングにより、TGF-β 刺激した口腔がん細胞(水色)の遺伝子発現様式は無処理の細胞(ピンク)と異なることが示された。これらの細胞は 12 のクラスターに分類され、疑時系列解析により、上皮細胞(E)から部分的 EMT(E/M)を経て、2 種類の間葉系細胞(M1 と M2)への移行することが示された。M2 の間葉系細胞においては G1 期の細胞がより多く存在していたことから、今回見出した TGF-β により G1 期で停止した運動能が高い細胞集団であることが示唆された。(B) 第 1 の EMT 経路においては、これまで EMT 誘導転写因子として知られていた HMGA2 の発現が上昇していたが、第 2 の EMT 経路においては TGF-β により G1 期で停止した細胞で発現が誘導される KRTAP2-3 の発現が上昇していた。

この現象の機序を解明するため、TGF-β により G1 期の細胞において発現が上昇する因子として KRTAP2-3 を同定し、KRTAP2-3 がこの新たな EMT 経路を誘導することを明らかにしました(図 2B)。これまで KRTAP2-3 の機能に関する報告はありませんが、KRTAP2-3 が頭頸部がん患者の予後不良因子であり(図 3A)、がん



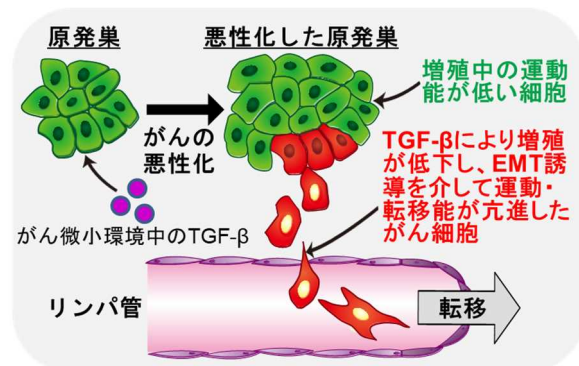
**図3 頭頸部がん患者の予後不良因子 KRTAP2-3 はがん細胞の増殖を低下させつつ、EMT を誘導することで運動・転移能を亢進する：**

(A) KRTAP2-3 は頭頸部がん患者の予後不良因子であることが示された。(B) KRTAP2-3 の発現を上昇させた口腔がん細胞の増殖は低下し、運動能が亢進することから TGF- $\beta$  による2つの作用を制御する因子であることが示唆された。(C) KRTAP2-3 遺伝子を欠損させた口腔がん細胞のリンパ節転移能は低下し、間葉上皮移行(MET)が誘導されることから、KRTAP2-3 は口腔がん細胞の運動・転移能を維持することが示唆された。

細胞において発現させると増殖を抑制し、運動能を亢進することから(図 3B)、TGF- $\beta$  の2つの作用を制御する実行因子であることを見出しました。さらに KRTAP2-3 遺伝子を欠損させた口腔がん細胞は、マウスへの同所移植モデルにおいてリンパ節転移が低下し、EMT の逆転現象である MET が生じることから(図 3C)、KRTAP2-3 が口腔がん細胞の増殖を抑制しつつ、EMT 誘導を介して運動・転移能を亢進する新規因子であり、治療標的として有望であることが示されました。

### 【研究成果の意義】

本研究により TGF- $\beta$  により増殖能が低下した細胞の運動・転移能が上昇するというこれまでのがん生物学におけるパラダイムを大きく変える知見が得られました(図4)。この現象の機序を解明する過程で、TGF- $\beta$  により誘導される新規 EMT 制御因子として同定された KRTAP2-3 は頭頸部がん患者の予後不良因子であり、口腔がん細胞の EMT 誘導を介して運動・転移能を亢進することから、KRTAP2-3 の発現・機能を阻害することにより、口腔がんの転移を抑制できることが予測されます。KRTAP2-3 の発現は正常組織では毛髪だけに限局しており、頭頸部がんや胃がんなどのがん細胞において上昇することから、新たな治療標的として期待されます。



**図4 TGF- $\beta$  は増殖能が低く運動・転移能が高いがん細胞の形成を誘導する：**

腫瘍組織に豊富に存在する TGF- $\beta$  は細胞周期を G1 期に停止することで増殖が低下し、EMT を誘導することで運動・転移能が亢進したがん細胞の形成を誘導する。こうした細胞においては KRTAP2-3 の発現が上昇しており、TGF- $\beta$  による2つの作用を制御していることから KRTAP2-3 の発現を低下させることで治療効果が期待される。

### 【用語解説】

\*1 トランスフォーミング増殖因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$  : TGF- $\beta$ ) : 線維芽細胞の形質転換を促進する因子として同定されたが、現在では多くの種類の細胞に対して増殖抑制作用を有することが明らかになっ



ている。さらに、細胞の分化・運動などにも関与し、個体発生やがんの浸潤・転移など様々な病態生理学的現象において重要な役割を果たすことがわかっている。

※<sup>2</sup> ケラチン結合因子 2-3(keratin associated protein 2-3: KRTAP2-3) : 100 種類以上のメンバーから構成される KRTAP ファミリーのメンバー。毛髪に発現してケラチンタンパク質に結合することで、ケラチン線維の形成に寄与する。がんの発生や進展に関する報告はない。

※<sup>3</sup> 上皮間葉移行(epithelial-mesenchymal transition : EMT) : 上皮細胞が間葉系細胞へと分化する過程で、細胞は細胞間接着分子であるクローディン-1 (Claudin-1) などの発現を消失し、ビメンチン (Vimentin) などの発現や高い運動・浸潤能などの間葉系細胞の形質を獲得する。EMT は発生過程で見られる生理的な現象だが、組織の線維化や、がん転移などの病態の進展にも関与する。

### 【論文情報】

掲載誌: Cell Reports

論文タイトル: TGF- $\beta$  generates a population of cancer cells residing in G1 phase with high motility and metastatic potential via KRTAP2-3

### 【研究者プロフィール】

高橋 和樹 (タカハシ カズキ) Takahashi Kazuki

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

病態生化学分野 連携研究員

東京大学生産技術研究所

機械・生体系部門 特別研究員

#### ・研究領域

がん生物学、生化学



井上 カタジナアンナ (イノウエ カタジナアンナ) Inoue Katarzyna Anna

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

病態生化学分野 助教

#### ・研究領域

がん生物学、生化学



渡部 徹郎 (ワタベ テツロウ) Watabe Tetsuro

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

病態生化学分野 教授

#### ・研究領域

がん生物学、血管生物学、生化学



**【問い合わせ先】**

**<研究に関すること>**

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
病態生化学分野 氏名 渡部 徹郎（ワタベ テツロウ）  
TEL:03-5803-5449 FAX:03-5803-0187  
E-mail: t-watabe.bch@tmd.ac.jp

**<報道に関すること>**

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係  
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45  
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272  
E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp