

細胞質アダプタータンパク FRS2 β は、乳がん形成を促進する炎症性サイトカインリッチ環境を形成する

竹内康人

金沢大学 がん進展制御研究所 分子病態研究分野

乳がんの発症において、炎症性変化の関与が示唆されているが、その分子メカニズムは未だに不明である。本研究では、一部の乳腺上皮細胞で発現する細胞質アダプタータンパク FRS2 β が、前がん状態の乳腺組織において、間質細胞を介して炎症性変化を誘導し、乳がんの発症に関与していることを明らかにした。乳がん自然発症マウスモデル (MMTV-ErbB2) で、FRS2 β をノックアウトすると、腫瘍形成が著しく低下した。重要な点は、MMTV-ErbB2 マウス由来の乳がん細胞を、FRS2 β ノックアウトマウスの乳腺組織に移植したところ、腫瘍が著しく抑制された。このことから、乳癌形成において、FRS2 β を発現する乳腺組織が必要であることが示唆された。

また、FRS2 β と IKK 複合体サブユニットである NEMO が初期エンドソームに局在すると、NF κ B が活性化されることを見出した。さらに、NF κ B の活性化によって誘導される CXCL12 と IGF1 は、慢性的な炎症性変化を誘導することを明らかにした。すなわち、CXCL12 は、主要な間質細胞であるがん関連線維芽細胞 (CAF: Cancer-associated fibroblast) を誘導し、IGF1 は、がん幹細胞様細胞 (CSC: Cancer stem-like cell) の幹細胞性の維持に重要な役割を果たしていることが分かった。さらに、FRS2 β の発現量が高いヒト乳がん組織では、間質組織も豊富であった。以上より、FRS2 β を介した NF κ B の活性化は、線維芽細胞を含む周囲組織に炎症性変化を引き起こし、乳がん発症の基盤形成に重要であることが示唆された。

現在、乳がん患者由来細胞のみを用いて、生体内でがんが形成される過程を再現する混合培養オルガノイド培養系の構築を進めている。予備実験として、乳がん患者由来のがん細胞の単独培養オルガノイドと、乳がん患者由来のがん細胞と線維芽細胞の混合培養オルガノイドとの比較を行った。単独培養オルガノイドでは、オルガノイド外部へと浸潤するがん細胞は観察されなかった。一方、混合培養オルガノイドでは、オルガノイドから外部へと向かって浸潤するビメンチン陽性のがん細胞が観察された。このことから、患者由来がん細胞は、患者由来 CAF との相互作用によって、上皮間葉転換 (EMT: Epithelial-mesenchymal transition) を起こし、周囲組織へと浸潤することが示唆されました。今後、患者由来細胞のみを用いたオルガノイド培養系を用いて、がんの浸潤転移に対する新たな治療標的の創出を目指したいと考えている。

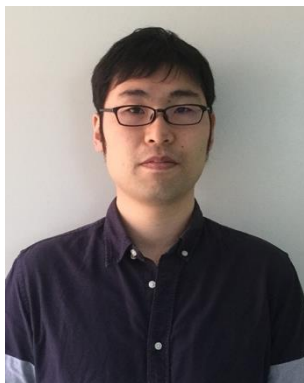
Summary

【研究費、学会賞、受賞歴、】（游明朝 10.5 pt / 英数は Times New Roman 10.5 pt）

1. 令和3年度 科学研究費助成事業 若手研究 代表
2. 第25回 日本がん分子標的治療学会学術集会 優秀演題賞（2021.5.26-28, オンライン）

【文献】（Times New Roman 9 pt）

1. **Y. Takeuchi**[†], N. Kimura[†], T. Murayama[†], Y. Machida, D. Iejima, T. Nishimura, R. Sakamoto, M. Yamamoto, N. Itano, Y. Inoue, M. Ito, N. Yoshida, J. Inoue, K. Akashi, H. Saya, K. Fujita, M. Kuroda, I. Kitabayashi, A. Tojo, N. Gotoh. The membrane-linked adaptor FRS2b fashions a cytokine-rich inflammatory microenvironment that promotes breast cancer carcinogenesis. [†]Equally contribution. *Proc Natl Acad Sci, USA., accepted.*
2. R. Yiming[†], **Y. Takeuchi**[†], T. Nishimura, M. Li, Y. Wang, M. Meguro-Horike, T. Kohno, S. Horike, A. Nakata, N. Gotoh. MUSASHI-2 confers resistance to third-generation EGFR-tyrosine kinase inhibitor osimertinib in lung adenocarcinoma. [†]Equally contribution. *Cancer Science.* 2021. Sep;112(9):3810-3821.
3. T. Murayama[†], **Y. Takeuchi**[†], K. Yamawaki, T. Natsume, R. Chaverra, T. Nishimura, Y. Kogure, A. Nakata, K. Tominaga, A. Sasahara, M. Yano, S. Ishikawa, T. Ohta, K. Ikeda, K. Horie-Inoue, S. Inoue, M. Seki, Y. Suzuki, S. Sugano, T. Enomoto, M. Tanabe, K. Tada, M. Kanemaki, K. Okamoto, A. Tojo, N. Gotoh. MCM10 compensates for Myc-induced DNA replication stress in breast cancer stem-like cells. [†]Equally contribution. *Cancer Science.* 2021. Mar;112(3):1209-1224.
4. **Y. Takeuchi**, R. Narumi, R. Akiyama, V. Elisa, T. Shirai, N. Tanimura, K. Kuromiya, S. Ishikawa, M. Kajita, M. Tada, Y. Haraoka, Y. Akieda, T. Ishitani, Y. Fujioka, Y. Ohba, S. Yamada, Y. Hosokawa, Y. Toyama, T. Matsui, Y. Fujita. Calcium wave promotes cell extrusion. *Current Biology.* 2020. Feb 24;30(4):670-681.



竹内康人

金沢大学 がん進展制御研究所 分子病態研究分野

略歴

- 2009年 北海道大学歯学部 卒業
- 2010年 北海道大学病院臨床研修医 修了
- 2010年 放射線医学総合研究所 大学院過程研究員
- 2014年 北海道大学歯学研究科博士課程 卒業（歯学博士）
- 2014年 北海道大学遺伝子病制御研究所 博士研究員
- 2016年 日本学術振興会特別研究員（PD）
- 2019年 金沢大学がん進展制御研究所 分子病態研究分野 助教