

「IL13R $\alpha$ 2 が血管新生を介して悪性黒色腫（メラノーマ）を進展させるしくみを解明」

--難治がんである悪性黒色腫の新規分子標的治療法の開発に期待--

東京医科歯科大学は、東京大学との共同研究で、希少がん・難治がんである悪性黒色腫の患者の一部において高発現するインターロイキン 13 受容体  $\alpha$ 2 (IL13R $\alpha$ 2) が、がん細胞の増殖に必要な新たな血管の形成を誘導することで、腫瘍形成を進展させることを明らかにした。その研究成果は 24 日に、国際科学誌 Scientific Reports オンライン版で発表された。

#### 【研究の背景】

悪性黒色腫（メラノーマ）は、皮膚がんの一種であり、メラニン色素を産生するメラノサイトや母斑細胞（ほくろの細胞）ががん化したものだと考えられている。悪性黒色腫は悪性度が非常に高く、早期から浸潤・転移が認められる難治がんの一つである。治療においては、がん細胞の増殖性を標的とした抗がん剤を用いた化学療法などが主流ですが、副作用を伴う抗がん剤が多いことが問題となっている。悪性黒色腫においても分子標的治療薬の開発は進められており、BRAF 遺伝子を標的としたベムラフェニブ (vemurafenib) などが用いられているが、副作用も報告されており、新たな標的分子の同定ならびに、がんの進展のメカニズムの解明が急務である。しかし、悪性黒色腫において特異的に発現し、その進展に寄与する細胞表面抗原についてはこれまで同定されていなかった。

#### 【研究成果の概要】

研究グループは、これまで悪性黒色腫の新規がん抗原を同定するために、A375 悪性黒色腫細胞に対する特異抗体を探索し、その抗原の一つとしてインターロイキン 13 受容体  $\alpha$ 2 (IL13R $\alpha$ 2) を同定した。さらに、IL13R $\alpha$ 2 の悪性黒色腫患者における発現パターンを検討するために、ティッシュマイクロアレイを用いて 100 例以上の病理標本を用いて免疫組織染色を行った結果、IL13R $\alpha$ 2 が一部（約 10%）の患者の腫瘍組織において発現していることを見出した（図 1）。正常組織において IL13R $\alpha$ 2 は精巢にしか発現しないことが確認されたため、IL13R $\alpha$ 2 は悪性黒色腫においてがん細胞の細胞膜に発現する新規がんマーカーであることが明らかになった。

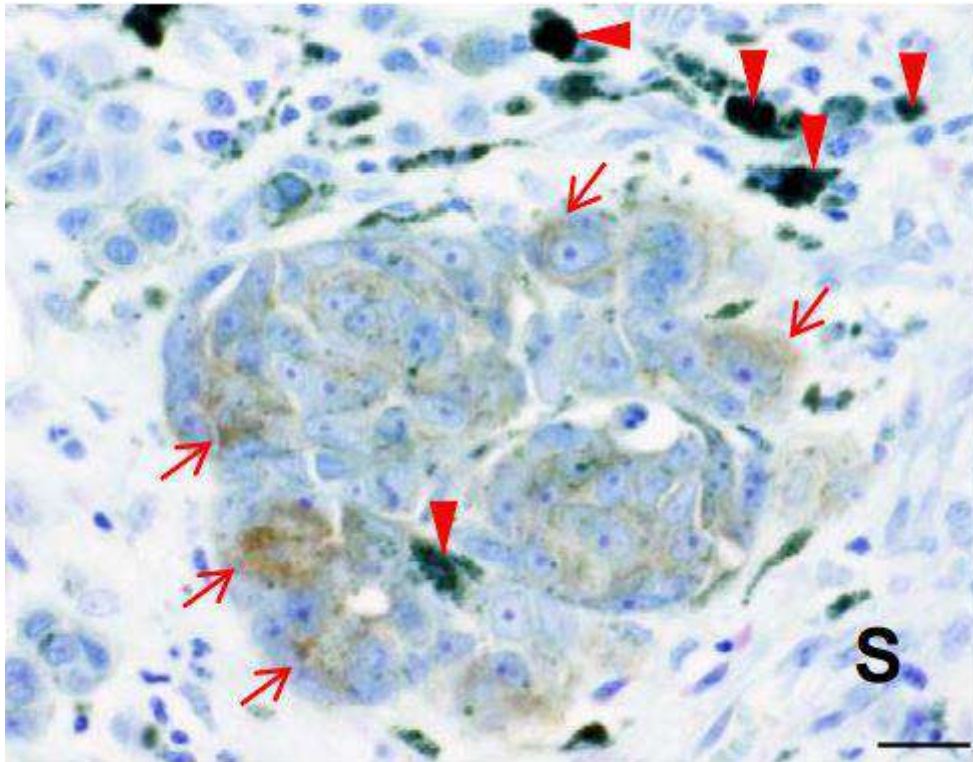


図 1 悪性黒色腫における IL13R $\alpha$ 2 の発現

悪性黒色腫組織を用いた IL13R $\alpha$ 2 に対する免疫染色（茶色：赤矢印）。IL13R $\alpha$ 2 の発現はがん細胞のみに限局し、間質（S）においては検出されなかった。

赤矢頭：メラニン色素。スケールバー：20  $\mu$ m

次に研究グループは、IL13R $\alpha$ 2 が悪性黒色腫の進展に果たす役割を検討するために、IL13R $\alpha$ 2 を発現していない SK-MEL-28 悪性黒色腫細胞に IL13R $\alpha$ 2 を発現させて（IL13R $\alpha$ 2 発現細胞）、発現していない SK-MEL28 細胞をコントロール細胞として、がん細胞の増殖ならびに腫瘍形成能を比較した（図 2）。その結果、培養細胞レベルでは IL13R $\alpha$ 2 発現細胞の増殖はコントロール細胞と比較して低かったが（図 2 左）、免疫不全マウスの皮下に移植して形成される腫瘍の大きさを比較したところ、IL13R $\alpha$ 2 発現細胞は腫瘍形成能が高くなるという結果が得られた（図 2 右）。また、この作用は IL13R $\alpha$ 2 を発現する A375 悪性黒色腫細胞において IL13R $\alpha$ 2 遺伝子を欠損させても同様に観察された。

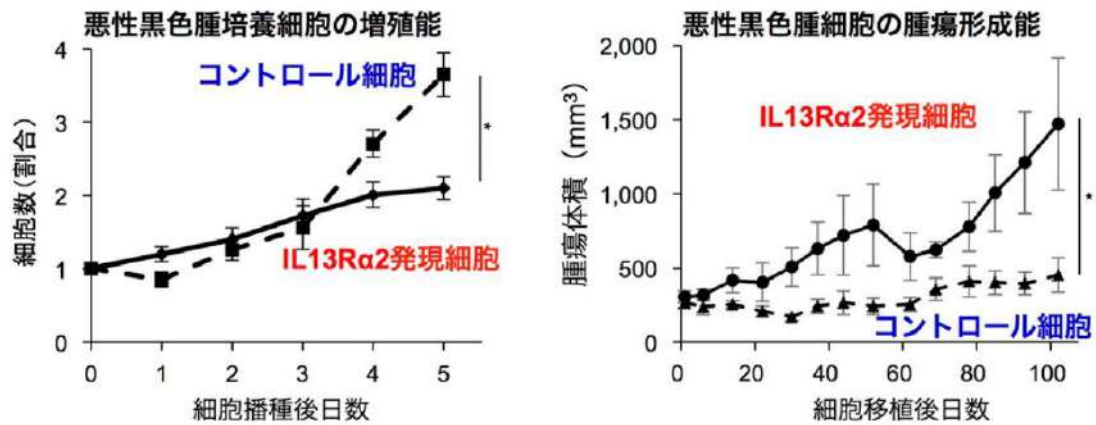


図2 悪性黒色腫の進展における IL13R $\alpha$ 2 の役割

がん微小環境においては、がん細胞以外に血管や線維芽細胞など、腫瘍形成を亢進する作用を持つ構成因子が存在する。特に血管はがん細胞の増殖に必要な酸素や栄養を供給することにより、腫瘍組織の増大に必須の役割を果たしていることから、研究者グループは IL13R $\alpha$ 2 の腫瘍形成能に対する作用が血管新生を介している可能性を検討するために、悪性黒色腫細胞由来の腫瘍組織における血管新生を血管内皮細胞マーカーである PECAM-1 に対する抗体を用いて計測した。

その結果、IL13R $\alpha$ 2 発現細胞由来の腫瘍組織における血管の量はコントロール細胞由来の腫瘍と比較して上昇していることが示されました。そこで、研究者グループは IL13R $\alpha$ 2 の発現により悪性黒色腫細胞において血管新生を誘導する因子を網羅的に探索し、Amphiregulin という上皮細胞増殖因子 (EGF) ファミリーの因子の発現が IL13R $\alpha$ 2 により誘導することを見出した。さらに、悪性黒色腫細胞において Amphiregulin を発現させることで腫瘍形成能と血管新生能が上昇することを見出すことにより、IL13R $\alpha$ 2 が悪性黒色腫細胞において血管新生因子である Amphiregulin の発現上昇を介して、血管新生を亢進させ、腫瘍形成が上昇することが示唆された (図3)。

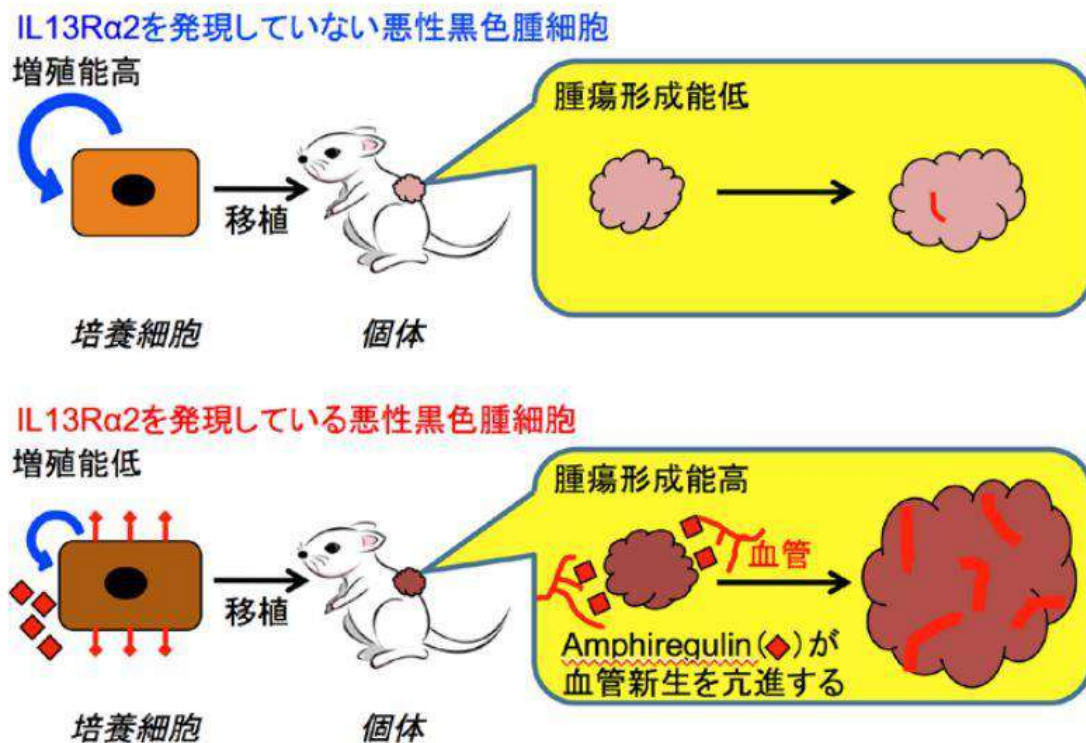


図 3 本研究のまとめ

IL13R $\alpha$ 2 を発現していない悪性黒色腫細胞（上）は増殖能が高いが、腫瘍形成能は低いものに対して、IL13R $\alpha$ 2 を発現している細胞（下）の増殖能は低い、Amphiregulin を発現しているため、血管新生を介して腫瘍形成能は高くなる。

【研究成果の意義】

本研究により、IL13R $\alpha$ 2 が悪性黒色腫の新規バイオマーカーとして有用であることが初めて明らかとなった。IL13R $\alpha$ 2 は正常組織においては男性の生殖臓器（精巣）においてしか発現しておらず、他のがん種（悪性神経膠腫や膵がんなど）においても発現していることから、細胞のがん化とともに発現が上昇するがんマーカーであることが考えられる。そこで研究者グループが本研究に先立って樹立した特異抗体などを用いた IL13R $\alpha$ 2 を標的とした新規分子標的治療の開発が期待される。また、IL13R $\alpha$ 2 を発現した悪性黒色腫においては、Amphiregulin などの血管新生因子の発現上昇を介して腫瘍形成が進展することが明らかとなったため、IL13R $\alpha$ 2 の作用を阻害することで悪性黒色腫の進展を抑制できる可能性が開けた。

文 JST 客观日本编辑部