

## がん細胞と神経の相互作用の解明に成功

横浜市立大学学術院医学群 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 高橋秀聡助教、MD Anderson Cancer Center Dr. Moran Amit らの研究グループは、がん抑制遺伝子 p53 の機能を喪失したがん細胞が周囲の感覚神経を交感神経に変化させ、その交感神経ががんの進展を促すことを発見し、英科学誌 Nature に発表しました。

(図)

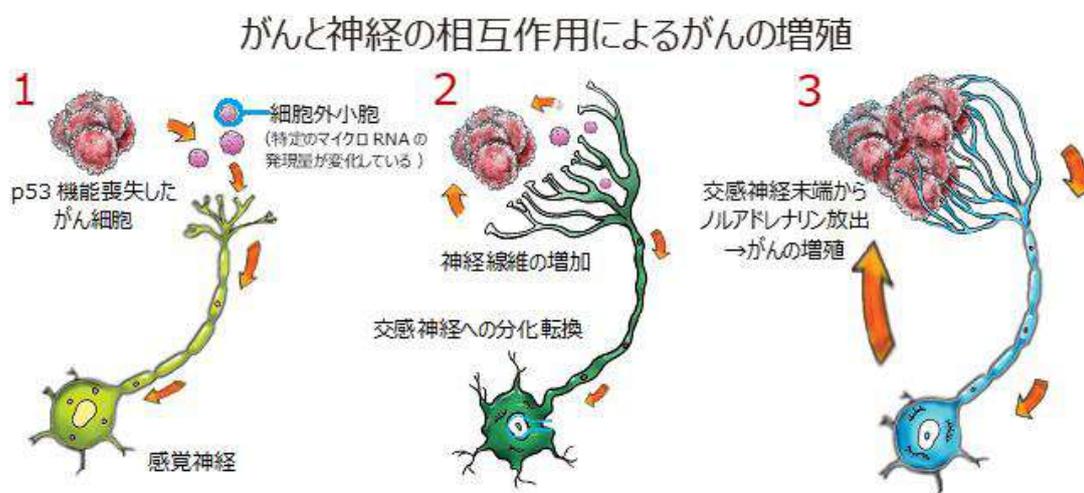


図 がんと神経の相互作用によるがんの増殖

研究グループは頭頸部扁平上皮がんの遺伝子変異や遺伝子発現を網羅的に解析した The Cancer Genome Atlas のデータから、がん組織中の神経線維の密度が高いと患者の生存期間が短いことを見出しました。また、がん抑制遺伝子 p53 の機能が失われたがん細胞の周囲では、神経線維の密度が高いことが分かりました。そこで、p53 の機能を喪失したヒト頭頸部扁平上皮癌細胞をマウス神経細胞と一緒に培養すると神経線維の数が増えたことから、がん細胞における p53 遺伝子の異常とがん組織中の神経線維の数の増加には関連があると考えました。

次に、p53 機能喪失が神経密度を上昇させる機構を解明しました。がん細胞を培養した培養液を超遠心機で細胞外小胞とそれ以外の液性因子に分離すると、p53 の機能を喪失したがん細胞から得られた細胞外小胞には神経線維を増やす作用がありました。そこで、p53 が正常ながん細胞と p53 の機能を喪失したがん細胞とで、それぞれの放出した細胞外小胞に含まれるマイクロ RNA を比較しました。すると、p53 の機能を喪失したがん細胞では、放出した細胞外小胞に含まれる miR-34a というマイクロ RNA が少ないことが分かりました。また、p53 が正常のがん細胞で miR-34a 発現量を低下させるとがん組織中の神経

密度が高くなりました。このことから、がん細胞の p53 機能喪失は、細胞外小胞での miR-34a 発現量の低下を通じてがん組織中の神経密度を上昇させていると考えられました。

続いて増殖した神経細胞の中で起こる変化について調べるため、ヒトの神経細胞をヒトがん細胞由来の細胞外小胞と一緒に培養し、神経細胞内の遺伝子発現のパターンを解析しました。その結果、p53 を喪失したがん細胞由来の細胞外小胞によって神経線維の増殖に関わる細胞内シグナル伝達経路が活性化されるだけでなく、神経細胞の幹細胞様の性質や交感神経の末端から放出されるノルアドレナリンの合成に関わる経路も活性化していることが分かりました。また、マウスの舌がんモデルを用いた実験では、がん細胞の p53 が欠失したり、miR-34a の発現量が低下したりすると、がん組織の交感神経の密度やノルアドレナリンの濃度が上昇することが示されました。ノルアドレナリンはがん細胞の増殖を促すことが知られており、がん細胞によって誘導された交感神経がノルアドレナリンを放出することでがんの進展に寄与していると考えられました。

MD Anderson Cancer Center で治療された患者データを解析したところ、交感神経密度が高い頭頸部扁平上皮がん患者は、交感神経密度が低い患者に比べて生存期間が短いことも分かりました。交感神経密度が高いがん組織ではノルアドレナリンの濃度が高かったのですが、ノルアドレナリンの作用を阻害する交感神経受容体遮断薬を投与したマウスではがんの増殖が抑制されました。このことから、交感神経の密度が患者の生存期間を予測する指標になるだけでなく、がん組織の交感神経やそこから放出されるノルアドレナリンを遮断する治療が有用である可能性が示唆されました。

#### 論文情報

論文タイトル : Loss of p53 drives neuron reprogramming in head and neck cancer

雑誌 : **Nature**

DOI : <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1996-3>

日文发布全文 [https://www.yokohama-cu.ac.jp/news/2019/202002takahashi\\_h\\_nature.html](https://www.yokohama-cu.ac.jp/news/2019/202002takahashi_h_nature.html)

文：JST 客观日本编辑部编译