

がん周囲の線維芽細胞が分泌する物質による胃がん難治化メカニズムを解明 ―がん微小環境を標的とした治療法開発に向けて―

熊本大学・国際先端医学研究機構（IRCMS） 消化器がん生物学・内原智幸研究員、石本崇胤特任准教授、生命科学研究部消化器外科学・馬場秀夫教授らの研究グループは、国立がん研究センター研究所、大阪市立大学、シンガポール国立大学、テキサス大学 MD アンダーソンがんセンターとの共同研究により、がん関連線維芽細胞（CAFs）が分泌する細胞外小胞（EVs）に含まれる AnnexinA6 という分子が胃がん細胞に取り込まれることで抗がん剤治療抵抗性につながることを確認しました。これにより、AnnexinA6 やがん関連線維芽細胞（CAFs）をターゲットにした新たな創薬開発の可能性を見出しました。

【研究の内容と成果】

はじめに胃がん患者の組織において、がん関連線維芽細胞（CAFs）の量が多いとその後の病状が悪いことを明らかにしました。この関係は進行がんで抗がん剤治療を行った胃がん患者でも同様の結果でした。この結果を受けて、抗がん剤抵抗性獲得の原因となるがん関連線維芽細胞（CAFs）由来の因子が存在するのではないかと考えました。

次に、ヒトの生体の条件に近づけた細胞実験によって、がん関連線維芽細胞（CAFs）の培養上清で培養した胃がん細胞が抗がん剤抵抗性を獲得することを示しました。どの遺伝子が働いているか（発現しているか）を調べる遺伝子発現解析を胃がん細胞で行った結果、がん関連線維芽細胞（CAFs）由来の AnnexinA6 を発現する細胞外小胞（EVs）が、胃がん細胞の抗がん剤抵抗性に大事な働きをしていることを発見しました。また、AnnexinA6 は胃がん細胞にはほとんど発現せず、がん関連線維芽細胞（CAFs）だけに存在していることが明らかになりました（図 1）。

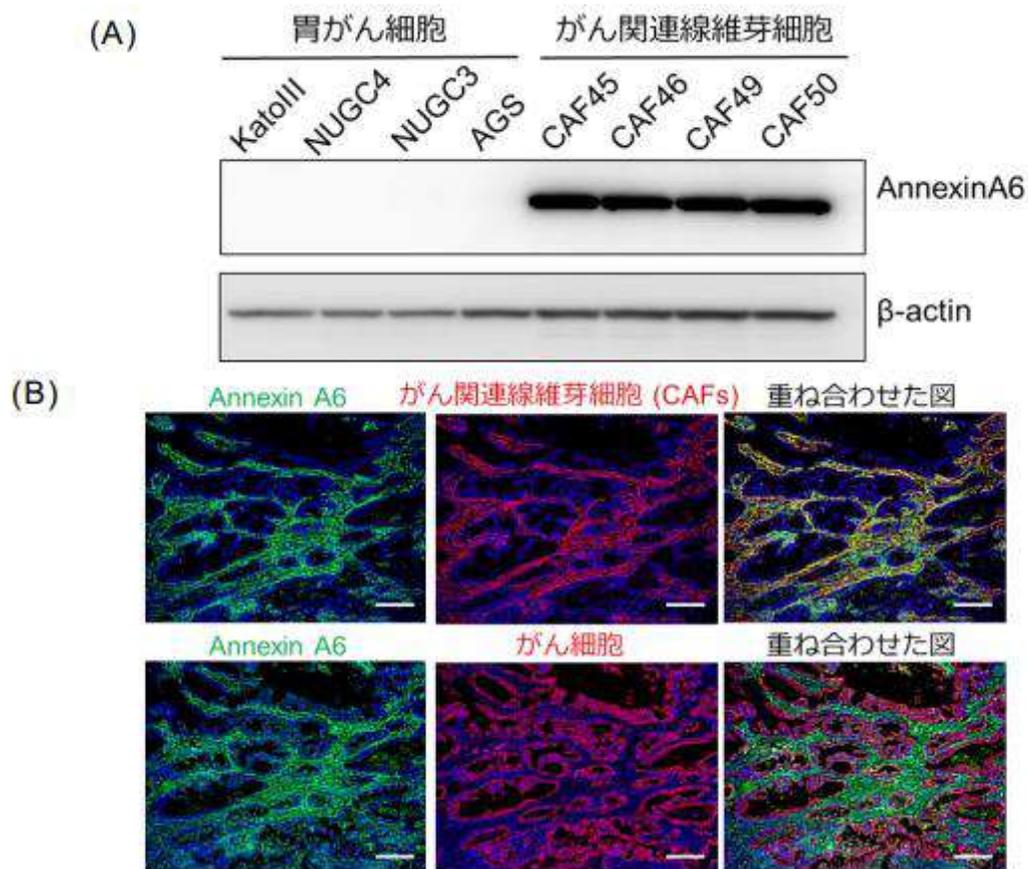


図 1. AnnexinA6 (AnnexinA6) はがん関連線維芽細胞特異的に存在する

(A) 胃がん細胞、がん関連線維芽細胞 (CAFs) における AnnexinA6 のタンパク発現量を示しています。がん関連線維芽細胞 (CAFs) においてのみ AnnexinA6 が発現しています。

(B) 胃がん患者の組織における蛍光免疫染色。AnnexinA6 (緑) はがん関連線維芽細胞 (CAFs: 上段赤) に一致して発現しています (重ね合わせた図の黄色の部位)。しかし、がん細胞 (下段赤) そのものにはほとんど発現していません (重ね合わせても黄色の部位がほとんど認められません)。

以上のことから、AnnexinA6 が細胞外小胞 (EVs) を介して胃がん細胞に取り込まれることで抗がん剤抵抗性獲得に関わることが分かりました。さらに AnnexinA6 は胃がん細胞内に取り込まれた後、胃がん細胞膜上の β 1 インテグリンを安定化させ、下流のシグナルを活性化することで抗がん剤抵抗性の獲得に寄与することを明らかにしました (図 2)。

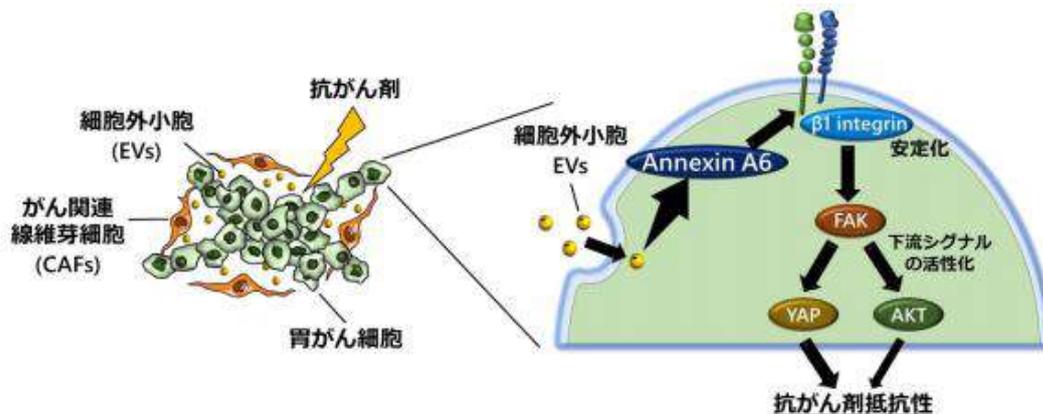


図 2. 抗がん剤抵抗性獲得メカニズム

がん関連線維芽細胞 (CAFs) が分泌する細胞外小胞中の AnnexinA6 が胃がん細胞に取り込まれます。AnnexinA6 は胃がん細胞膜上に存在する $\beta 1$ インテグリンを安定化、次いで下流のシグナルを活性化させることで抗がん剤抵抗性獲得に関わります。

この研究により、胃がん細胞の周りにあるがん関連線維芽細胞 (CAFs) 由来の AnnexinA6 が抗がん剤治療抵抗性を引き起こしていることが分かりました。今後の研究の進捗によって、胃がんにおいて AnnexinA6 やがん関連線維芽細胞 (CAFs) をターゲットにした新たな創薬開発が期待されます。

論文情報

タイトル Extracellular Vesicles From Cancer-Associated Fibroblasts Containing Annexin A6 Induces FAK-YAP Activation by Stabilizing $\beta 1$ Integrin, Enhancing Drug Resistance.

雑誌 Cancer Research

DOI 10.1158/0008-5472.CAN-19-3803.

日本語原文

<https://www.kumamoto-u.ac.jp/whatsnew/seimei/20200715>