

肝がん細胞から特異的に異常分泌されるタンパク質「PKC δ 」を発見、肝がんの病態解明、早期診断、治療薬開発に期待

東京慈恵会医科大学大学生化学講座の山田幸司助教と吉田清嗣教授の研究グループは、同内科学講座消化器・肝臓内科の及川恒一講師らとの共同研究により、これまで細胞内にのみ存在すると言われていた「プロテインキナーゼ C デルタ」(PKC δ)が、肝がんで特異的に細胞外にも分泌されること等を発見し、肝がんの病態に関わる重要な分泌タンパク質であることを世界で初めて明らかにしました。

肝がんは再発率が極めて高く、がんによる死因では、世界で 2 番目、日本でも 5 番目に多くなっていますが、肝がんの病態メカニズムは未だによくわかっておらず、有効な診断・治療法が確立されていません。

今回の研究成果は、肝がんの病態解明、血液検査による早期診断、治療薬開発など、肝がんの新しい診断・治療に繋がっていくものと期待されます。

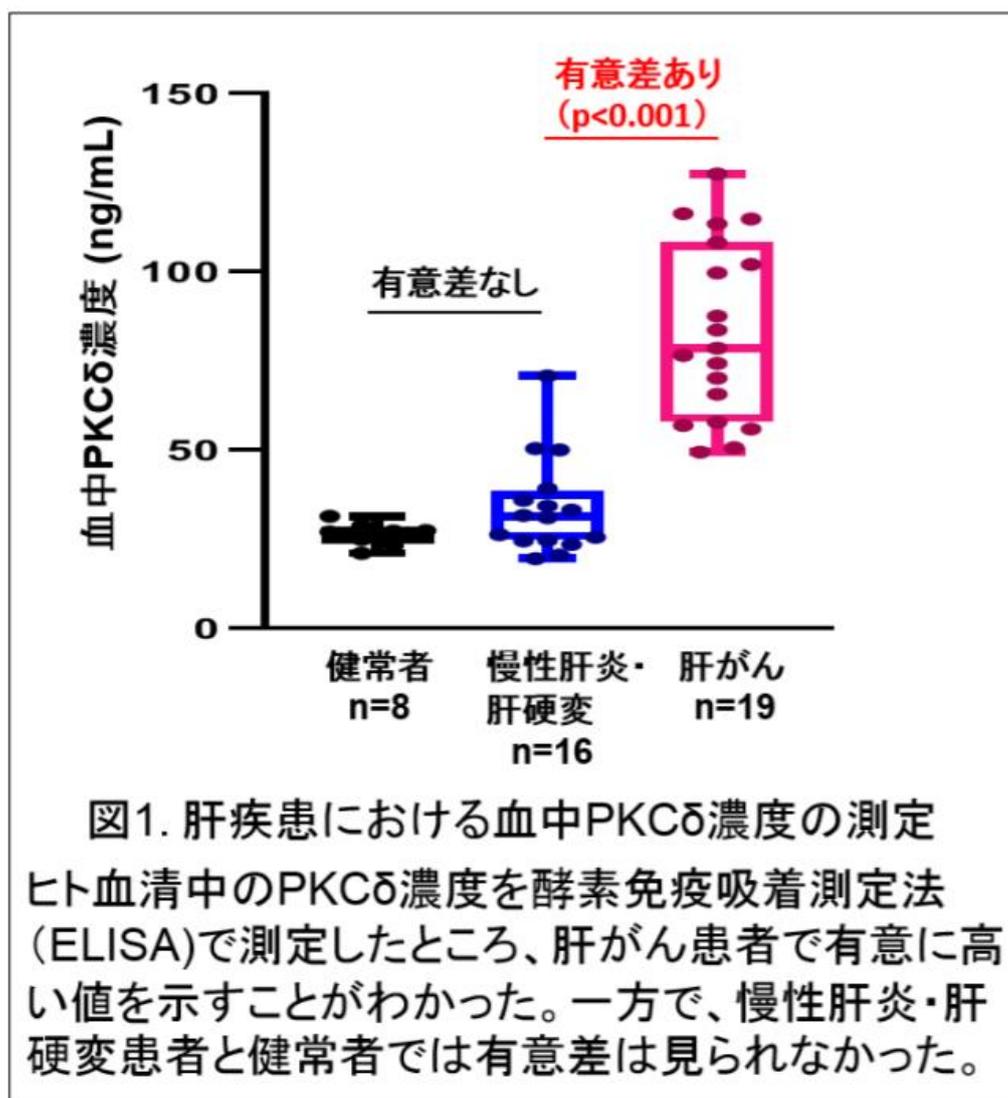
研究チームは、がん細胞株の培養上清(細胞外成分)を用いて、型破り分泌される細胞内タンパク質を網羅的に探索しました。その結果、従来は細胞質や核などに存在するタンパク質が肝がん細胞株の培養上清から数多く検出されることがわかりました。

このうち、これまで細胞内での機能のみが知られていたリン酸化酵素 PKC δ が複数の肝がん細胞株の培養上清において高頻度に検出されることを世界で初めて発見しました。この細胞外での PKC δ は、正常の肝細胞や他のがん細胞株の培養上清ではほとんど検出されませんでした。

次に、ヒトの血液試料を用いて血中の PKC δ 値を測定したところ、肝がん患者は健常者や慢性肝炎・肝硬変のような前がん病態にある患者より、有意に高い値を示すことがわかりました(図 1)。

こうした結果から、PKC δ の型破り分泌は肝がんで極めて特異性が高いことがわかりました。

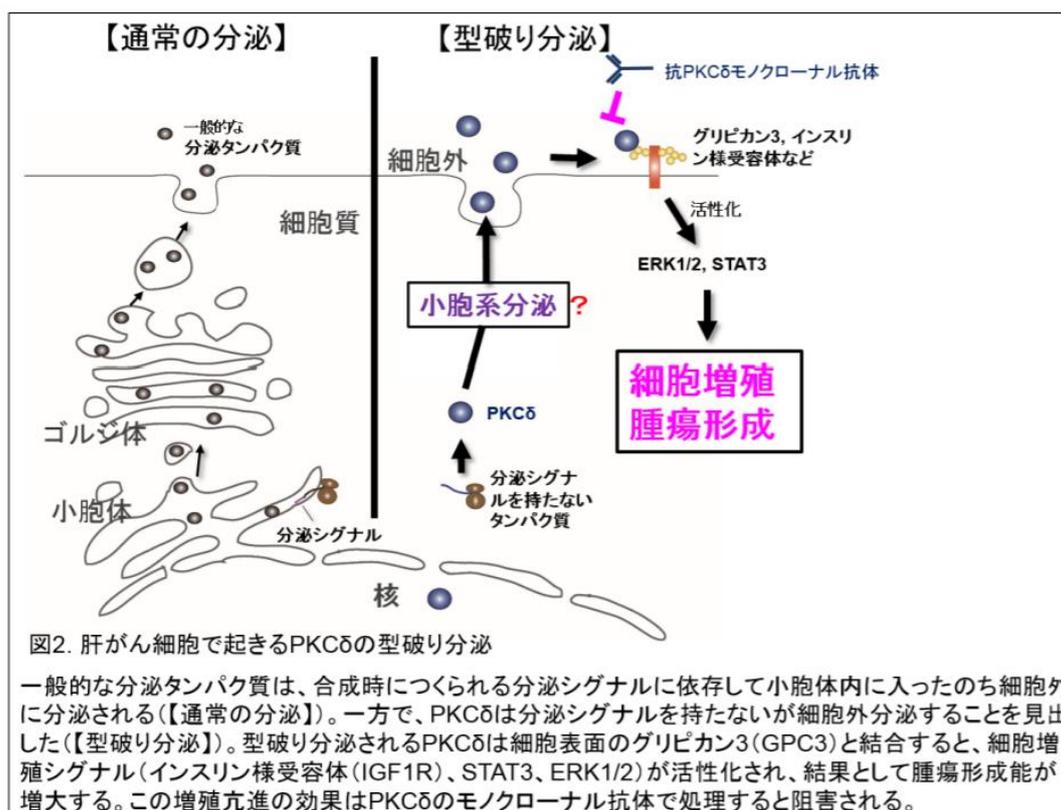
さらに、血中 PKC δ 測定は肝がん鑑別の観点で優位性を示すことがわかりました。現在臨床検査で用いられている肝がんマーカー(AFP と PIVKA-II)ではがん陰性と判定されたものの、画像診断などから肝がんと確定診断を受けた数例の血液試料において、血中 PKC δ 値を測定したところ、有意に高値を示すことがわかりました。今後、症例数を増やして検証する必要がありますが、血中 PKC δ が現行で用いられているマーカーよりも肝がんのバイオマーカーとして特異性が高く有用である可能性が示されました。



また、研究チームは PKC δ 分泌の特徴付けも行いました。

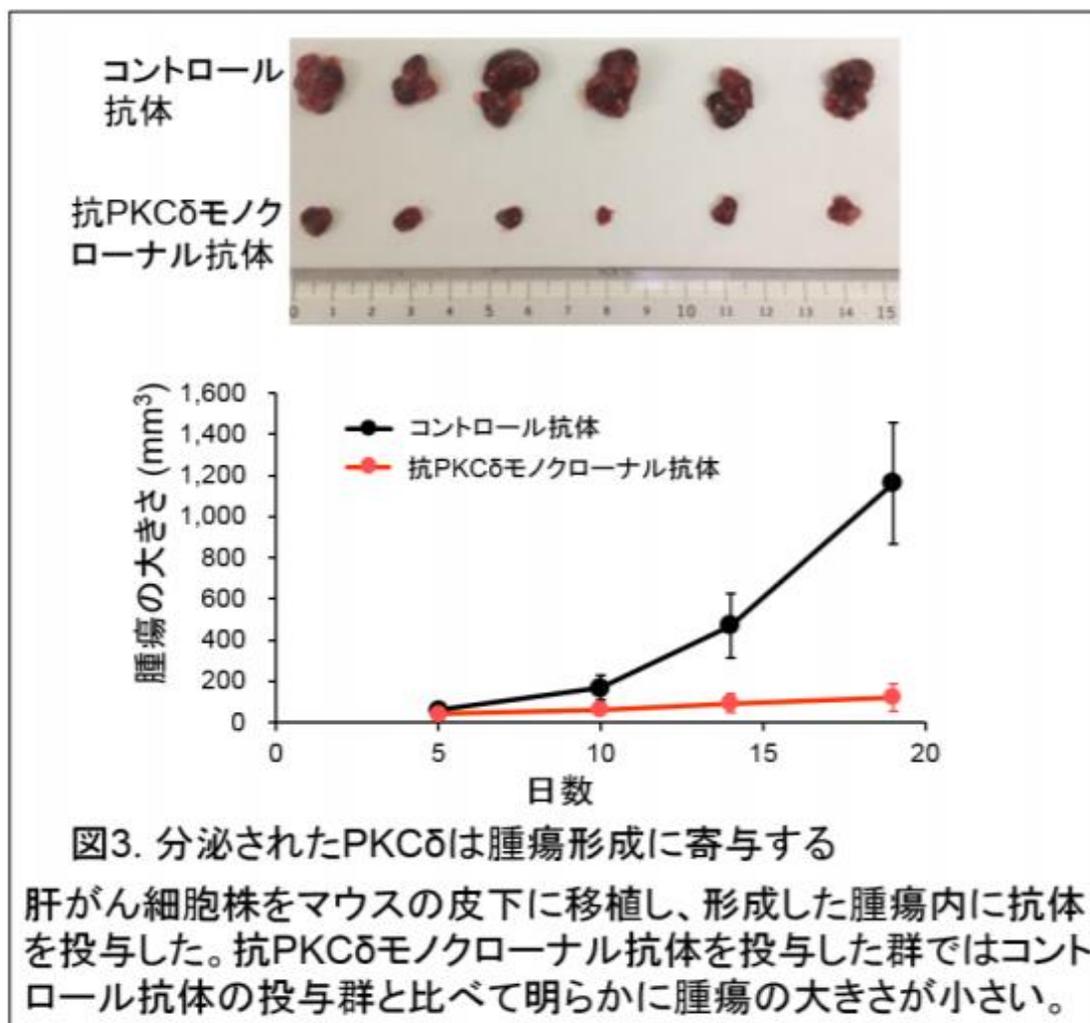
まず細胞傷害の程度を調べる検査マーカーである乳酸脱水素酵素 (LDH) を用いて解析したところ、PKC δ の細胞外分泌は生きた細胞に由来しており、LDH の細胞外漏出とは明らかに細胞外に出ていくタイミングが異なっていることがわかりました。

次に PKC δ の細胞外分泌と肝がん病態との関係を調べるために、細胞外 PKC δ の機能解析を行いました。その結果、分泌された PKC δ がグリピカン 3 と呼ばれる肝がん細胞に発現する細胞表面タンパク質と結合し、細胞増殖に関わるシグナル伝達系※6 を活性化させていることを突き止めました(図 2)。



さらに、PKC δ のモノクローナル抗体を用いて、細胞外での PKC δ 機能を中和したところ、肝がんの腫瘍形成能が明らかに阻害されることがわかりました(図 3)。

これらの結果は、PKC δ 分泌が肝腫瘍の増大に積極的に関わっていることを示唆しているだけでなく、抗体療法の有望な標的になる可能性が示されました。



論文情報

タイトル Unconventional secretion of PKC δ exerts tumorigenic function via stimulation of ERK1/2 signaling in liver cancer

雑誌 Cancer Research

DOI 10.1158/0008-5472.CAN-20-2009

日本語リリース

http://www.jikei.ac.jp/news/pdf/press_release_2020-12-09.pdf