総説

軸索誘導因子は
“がん微小環境制御因子”として機能する中山 寛尚^{1, 2)}, 東山 繁樹²⁾

要約：脳の発生過程において神経細胞は適切な位置に配置され、複雑かつ緻密な神経回路網を形成していく。その過程で軸索誘導因子と呼ばれる、セマフォリン (semaphorin), ネトリン (netrin), スリット (slit), エフリン (ephrin) に代表される4種の因子とそのレセプターが精密な神経回路形成に極めて重要な役割を担っている。軸索誘導因子は、その作用として神経軸索を誘引または反発する性質を有しており、軸索を適切な方向に伸長させて、標的の神経細胞に到達するためのガイダンス因子として機能している。その後、さらなる機能解析によって、これらの因子は神経細胞のみならず血管内皮細胞、がん細胞、免疫細胞など様々な細胞に働きかけ、多様な機能を持ち合わせていることが分かってきた。たとえばセマフォリン 3F (SEMA3F) は、神経軸索伸長を阻害する反発因子であると同時に、グリオーマ U87MG 細胞の遊走・浸潤を阻害すること、血管内皮細胞の遊走を阻害して血管新生を抑制する因子であることが分かってきた。一方で、軸索伸長を誘引するネトリン-1 (netrin-1) は、U87MG 細胞の遊走・浸潤を惹起するとともに、血管新生を誘導して転移を誘発する因子であることが明らかとなった。近年では、netrin-1 が CD4 陽性 T 細胞に対して遊走を惹起することが分かり、炎症免疫応答においても重要な役割を担っていることが分かってきた。以上の知見から我々は軸索誘導因子が、がんとその周辺環境 (微小血管ネットワーク、細胞外基質や炎症など)、いわゆる『がん微小環境』の制御因子であると考えている。がん微小環境は、がん幹細胞を形成・維持することによって、がんの再発や薬剤抵抗性を生み出す要因となることや、がん細胞の浸潤・転移を誘発する分子機構の一端を担っている。よって、軸索誘導因子のがん微小環境への影

響を精査してその役割を解明することによって、新たながん治療薬の開発あるいは治療戦略が提示できるものと考えている。

1. はじめに

生体において神経と血管は全く異なる役割を果たしているが、両者には様々な共通点が存在している。今から 500 年ほど前に解剖学者 Andreas Vesalius は、人体における神経と血管の詳細な構造を描いており、両者の走行や分岐パターンが極めて似通っていることを示している (1, 2)。ミクロレベルで比較してみると、神経細胞と血管内皮細胞はそれぞれネットワークを構築して機能している。たとえば、神経細胞は精密な神経回路ネットワークを構築するために、神経細胞が突起を出して軸索を伸長し、標的の神経細胞の樹状突起と連絡してシナプスを形成する。一方で血管内皮細胞も創傷治癒の過程や子宮内膜では、既存の血管から新たな血管が出芽、分岐して血管網が再構築されて血管ネットワークが形成される (血管新生, angiogenesis)。細胞の詳細な部位を観察してみると、神経細胞の先端には成長円錐と呼ばれる部位があり、これがセンサーの役割を担って軸索を適切な方向、場所へと誘導していく。成長円錐には、軸索誘導因子のレセプターが発現しており、軸索を誘引する因子、または反発させる因子を感知して方向性を決定している。この構造体は血管新生過程の血管内皮細胞の先端にも同様に観察され tip cell と呼ばれている。血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) に代表される血管新生因子によって、既存の血管から血管内皮細胞が出芽、遊走して、その先端の tip cell が誘引方向へと新たな血管網を構築していく (3)。また血管新生阻害因子

キーワード：軸索誘導因子, セマフォリン, ネトリン, 血管新生, がんの転移

¹⁾ 広島国際大学 保健医療学部 医療技術学科 臨床検査学専攻 (〒739-2695 広島県東広島市黒瀬学園台 555-36)

²⁾ 愛媛大学 プロテオサイエンスセンター 細胞増殖・腫瘍制御部門 (〒791-0295 愛媛県東温市志津川)

E-mail: hironao@hs.hirokoku-u.ac.jp 原稿受領日：2017 年 9 月 1 日, 依頼原稿

Title: Novel function of axon guidance molecule as a regulator of tumor microenvironment

Author: Hironao Nakayama, Shigeki Higashiyama

(endostatin, angiostatin など) もいくつか同定されており、血管新生の適正なバランスが制御されている(4)。このように、神経と血管は由来や機能は全く異なるが、マクロやミクロレベルでの構造、形態が似ていること、両者ともにリガンドとレセプターによってネットワーク構築が制御されていること、さらに、その制御機構には正と負のシグナルが存在してバランスを維持していることが次々に明らかとなり、神経と血管のクロストークが注目されるようになってきた。

このような中、Dr. Michael Klagsbrun (Harvard Medical School) グループが、軸索誘導因子セマフォリンレセプターである neuropilin-1 (NRP1) が、血管内皮細胞やがん細胞に発現し、血管新生因子 VEGF のレセプターとなることを明らかにした(5)。非チロシンキナーゼレセプターである NRP1 は VEGF レセプターとともに VEGF₁₆₅ (VEGF₁₂₁ は NRP1 と結合しない) に結合し、血管内皮細胞の遊走や増殖を活性化するのに重要な分子であることを突き止めた。この発見を皮切りに、NRP1 のリガンドであるセマフォリン 3A (SEMA3A または collapsin-1) が、VEGF₁₆₅ と NRP1 への結合を競合的に阻害して血管新生を阻害すること(6)、逆に VEGF が交連神経軸索の誘導因子となることが報告され(7)、血管と神経のネットワークが共通する分子によって制御されていることが次々に実証された。

その後さらなる解析が進み、軸索誘導因子またはそのレセプターが、種々のがん細胞で発現していることが明らかとなり、その発現量が、がんの悪性度や腫瘍血管新生に大きな影響を与えていることが分かってきた(詳細は下記参照)。その結果、軸索誘導因子とそのレセプター群が神経、血管制御にとどまらず、がん、免疫、炎症、骨代謝など様々な生体機能や病態形成に

関わっていることが分かってきた(図1参照)。本稿では、セマフォリンとネトリンファミリーに着目し、がん、血管新生、免疫における我々の最新の知見を紹介して、軸索誘導因子のがん微小環境制御因子としての新たな機能を概説する。

2. セマフォリン

セマフォリンはもともと、発生期において神経軸索の反発因子として同定された(8)。哺乳類では20種のセマフォリンが同定されクラス3~7の5グループに分類されている(9, 10)。クラス3セマフォリンは分泌型、クラス4~6は膜貫通型、クラス7はglycophosphatidylinositol (GPI) アンカー型として産生される。受容体にはプレキシンファミリー(9種類)が知られておりA~Dの4クラスに分別されている。クラス3セマフォリンはプレキシンとの結合に加えてNRP (NRP1, NRP2) レセプターとの結合が必要とされている。

セマフォリンとNRPレセプターが血管新生制御に重要な働きをしていることが明らかになるにつれて(5, 6)、がんの進展にも深く関わっていることが分かってきた。セマフォリン3B (SEMA3B) とSEMA3Fは、肺小細胞がんで欠損していた染色体3p21.3の領域から見つかった分子であることから、がん抑制因子である可能性が報告された(11, 12)。また、種々のがん細胞株(メラノーマ、膀胱がん、前立腺がん)の中でも転移能を有している株では、SEMA3Fの発現が低下していることが確認された(13)。ヒトメラノーマ細胞移植マウスを使った解析では、SEMA3Fが、がん内部に浸潤してくる血管、リンパ管を阻害すること、がん細胞のアポトーシスを誘導すること、他臓器への転移を阻害する効果が認められた(13)。近年、我々は乳児血管腫(infantile hemangioma)細胞株においてセマフォリンレセプター発現解析を行い、プレキシンD1とNRP2が高発現していることを突き止めた。そのリガンドであるSEMA3EまたはSEMA3Fを血管腫細胞に処理したところ、細胞遊走や細胞増殖が抑制された。SEMA3EまたはSEMA3F処理によって3次元培養下VEGF刺激による血管腫細胞の出芽(sprouting)の阻害が認められたため、血管腫の新規治療法としての可能性を報告した(14)。このようにセマフォリンとがんの関係が次々に明らかになってきたため、我々はセマフォリンがどのような分子メカニズムによってがん細胞に影響をもたらすのか検討を行った。

図1 軸索誘導因子は様々な細胞に作用する

神経回路形成に重要な因子として同定された軸索誘導因子とそのレセプター群は、様々な細胞に発現し作用することが分かってきた。生理的な役割のみならず、がんを含む様々な疾患に関与している。

3. セマフォリンの分子メカニズム解析

1) 細胞骨格アクチン

セマフォリンの作用機序は神経細胞を中心に解析が進んできた。SEMA3Aが軸索先端の成長円錐に作用すると、細胞骨格アクチンの重合を阻害して葉状仮足(lamellipodia)が形成されず伸長ができなくなる。この現象は血管内皮細胞においても同様に観察され、SEMA3AがNRP1依存的にアクチン重合を阻害して葉状仮足形成を阻害することによって細胞遊走が抑制される(6)。さらにSEMA3Fの解析から、メラノーマ細胞やグリオーマ細胞など、がん細胞においても同様な機構があることが分かってきた(13, 15)。SEMA3Fの分子メカニズム解析はShimizuらによって詳細に報告されている(15)。SEMA3FはレセプターであるNRP2とプレキシシンA1に結合すると、細胞内に局在するp190Rho GTPase activation protein (p190RhoGAP)をリン酸化する。活性化されたp190RhoGAPはsmall GTPase RhoAを不活化(GTPからGDP型に置換)する。SEMA3FによってRhoAが不活化されることによって下流のRhoキナーゼが不活化され、その結果、アクチン脱重合因子であるcofilinを脱リン酸化(活性化)してアクチンを脱重合させることによって細胞骨格が崩壊する。さらにShimizuらは、SEMA3FはNRP2とプレキシシンA1レセプターに結合するとチロシンキナーゼABL2を呼び寄せて、p190RhoGAPを活性化することを見出した。このデータを基に我々は、ABL2阻害薬イマチニブ(グリベック)が、SEMA3AとSEMA3Fのアクチン重合阻害効果を抑制することを明らかにした。つまり、イマチニブがセマフォリンのアンタゴニストになることを示唆するデータである(16)。

2) AKT-mTOR シグナル

我々は、がん細胞におけるSEMA3Fの細胞内シグナル伝達経路を明らかにするため、グリオーマU87MG細胞を用いて検討を行った。SEMA3Fによって変動するキナーゼを網羅的に探索するためPhospho-Kinase Antibody Array (R&D)を用いた。その結果、SEMA3F処理によってAKT, ERK, mTORのリン酸化が抑制されていることが明らかとなった。ウエスタンブロッティングによって、AKT-mTORシグナル経路に関わるリン酸化タンパク質を検討したところ、mTOR下流分子であるS6KおよびS6のリン酸化も抑制されていた。またAKT上流因子のPI-3Kの活性化もSEMA3Fによって抑制されていた。SEMA3Fの効果はU87MG細胞のみならず、血管内皮細胞、T細胞においても確認されたことから、SEMA3Fは様々な細胞

に対してPI-3K/AKT/mTORシグナルを抑制することが明らかとなった。さらにSEMA3FとPI-3K制御因子phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten (PTEN)との関わりを検討した。血管内皮細胞HUVECを使って免疫沈降したところPTENがNRP2レセプターと結合していることが明らかとなり、PTENノックダウンによってSEMA3Fの抑制効果が見られなくなったことから、SEMA3FによるAKT-mTORシグナル抑制にはPTENが関与していることが示唆された。しかしながら、我々が用いたがん細胞(U87MG, U251, Jurkat細胞)では、PTENが欠損しているにも関わらずSEMA3FはAKT-mTORシグナルを抑制した。詳細は不明であるが、SEMA3Fシグナルには、PTEN非依存的にAKT-mTORシグナルを制御するメカニズムが存在していることが明らかとなった(17)。

3) mTOR 複合体

mTORはraptor, rictorなどのコファクター分子と結合し、それぞれmTOR complex 1 (mTORC1), mTORC2複合体を形成し、細胞周期, 増殖, 生存, アポトーシスなど様々な役割を担っている(18)。そこでSEMA3F処理後、mTOR抗体を用いて免疫沈降を行い、mTORと結合するraptor (mTORC1)あるいはrictor (mTORC2)をそれぞれ検出しmTOR複合体形成に与える影響を検討した。その結果、SEMA3FはmTORC1およびmTORC2両方の複合体形成を阻害した。mTORC1阻害薬ラパマイシンあるいはmTORC1/C2阻害薬Torin 1は、S6Kリン酸化を抑制する。しかし、ラパマイシンはAKTのリン酸化を増加させる。これはラパマイシンがS6Kによるnegative feedback (AKTの上流を阻害する経路)を抑制するからである。一方でTorin 1はmTORC2も同時に抑制するためAKTのリン酸化を抑制することが可能である。SEMA3FとmTOR阻害薬の効果を比較すると、SEMA3FはAKTとS6Kともに抑制すること、またSEMA3Fはラパマイシンによって上昇したAKTのリン酸化も抑制することからTorin 1と同様にmTORC2を抑制していることが考えられる。この可能性を検証するため、AKTの活性型変異体(2DAKT)を細胞に導入し(mTORC1シグナルを活性化)、SEMA3Fの効果を検討したところ、2DAKT導入細胞では、SEMA3FはS6K活性を阻害することができなかった。つまりSEMA3Fは、まずmTORC2活性を抑制し、その後AKT-mTORC1シグナルを抑制することが明らかになった(図2参照)。

mTORC2は細胞骨格制御に重要な役割を担っており(18)、Torin 1またはrictor-siRNA処理(mTORC2阻

図2 SEMA3Fの細胞内シグナル解析
SEMA3Fはレセプターを介してPI-3KとmTORC2を抑制する。アクチン重合はABL2/p190RhoGAPまたはmTORC2を介して阻害される。イマチニブはABL2を阻害するためSEMA3Fのアンタゴニストとして働く。mTOR阻害薬ラパマイシン、Torin 1の作用点を示した。(文献15~17参照)

害)によってRhoAが不活化されアクチン重合が阻害される。一方で、*riCTOR* ノックダウン細胞にSEMA3Fを処理したところ、さらにアクチン重合を阻害したことから、SEMA3FによるRhoA不活化メカニズムにはABL2/p190RhoGAPとmTORC2の両経路が関わっていることが示唆された(17)。

4) がん細胞増殖と血管新生

SEMA3Fによる抗腫瘍効果を検証するため、がん細胞移植後にSEMA3Fを発現するアデノウイルスを投与して、がんに対する効果を評価した。ヌードマウスにU87MG細胞を皮下移植し、2日後にコントロールあるいはSEMA3Fを発現するアデノウイルスを尾静脈より投与した。アデノウイルスは肝臓でクッパー細胞によって取り込まれると、そこからSEMA3Fを分泌して血中へと供給される。SEMA3Fの発現はマウス肝臓および血中で上昇したことを確認している。その結果、皮下移植した腫瘍のサイズはSEMA3Fを発現するアデノウイルス投与によって有意に抑制され、腫瘍内部の血管新生も抑制されていた。さらに腫瘍を摘出して細胞内シグナルを見てみると、*in vitro*で観察されたようにAKT-mTORシグナルが抑制されていた。

mTORC1阻害薬であるラパマイシンは抗腫瘍薬として期待されていたが、免疫抑制作用による副作用や、AKTシグナルの活性化によって十分な効果が得られなかった。一方でSEMA3FはmTORC1、mTORC2両複合体を阻害するため、より効果的にAKT-mTORシグナルを抑制し、抗腫瘍効果を発揮できると考えている。また、SEMA3Fをラパマイシン(あるいはその誘導体)と併用することによって、ラパマイシンを低濃

度で副作用が少なく安全に使用可能と考えており、臨床応用を目指した基礎的データの収集を行っている(17)。

4. ネットリン

ネットリンファミリーは分泌型(*netrin-1*, *netrin-3*, *netrin-4*)と膜結合型(*netrin-G1*, *netrin-G2*)として産生される。レセプターは少なくとも7種類 *uncoordinated 5A-D* (*UNC5A-D*), *deleted in colorectal cancer* (*DCC*), *neogenin*, *down syndrome cell adhesion molecule* (*DSCAM*) が知られている(19)。ネットリンファミリーは軸索誘導因子として脊髄交連神経細胞の軸索を誘引する因子として同定された。その後、神経以外での役割も次々に明らかになってきた。*Netrin-1*は血管内皮細胞の増殖、遊走を誘導し創傷治癒を促すことや、ゼブラフィッシュやマウスの検討から、新たな血管の出芽や虚血モデルにおける神経障害を緩和する役割が報告されている(20, 21)。一方で別のグループからは *unc5b* ノックアウトマウスやゼブラフィッシュでは血管の分岐の増加や異常な血管の走行が見られたことから、*netrin-1*はUNC5Bレセプターを介して血管新生を抑制的に制御していると報告している(22, 23)。このように、*netrin-1*は血管新生に対して正と負の制御機能をもっており、濃度、標的細胞の違い、発現しているレセプターのパターンなど、様々な要因によって機能が異なると考えられている。近年では、ネットリンファミリーが動脈硬化や糖尿病におけるマクロファージの制御に関わっており、炎症や免疫応答に重要な分子であることが報告された(24)。我々は、がん、血管新生、免疫応答に着目し *netrin-1*の分子機構解析を行ってきた。本稿では、脳腫瘍モデルの解析を中心に *netrin-1*の機能を紹介する。

1) がん転移

小児脳腫瘍である髄芽腫(*medulloblastoma*)は、小脳に発症する悪性腫瘍である。米国における報告では転移、播種を伴わないタイプでは5年生存率が80~90%と良好である一方で、浸潤性を有し播種転移する場合には5年生存率が30%に低下する。また、髄芽腫細胞の浸潤・転移能が放射線、化学治療に対する感受性も含め予後に大きく影響することが分かっているため、髄芽腫細胞の浸潤能の程度を予測すること、抑制することが診断・治療方針・予後・治療に非常に重要であると考えられている。

我々はDr. Edward Smith (Harvard Medical School) 研究室と共同で髄芽腫患者尿サンプルを用いてバイオマーカー探索を行っていた。我々が興味を持っていた

図3 グリオーマおよび髄芽腫における netrin-1 の作用機序
A: 尿中 netrin-1 は髄芽腫の有無, 転移, 予後を予測するバイオマーカーとして活用できる。B: 細胞内 netrin-1 シグナルを示した。(文献 25, 26 参照)

軸索誘導因子をスクリーニングした結果, 健常尿サンプルに比べて髄芽腫患者では netrin-1 濃度が上昇していた。尿中 netrin-1 レベルは髄芽腫患者の悪性度(転移の程度)と相関すること, 髄芽腫摘出後に低下することが分かった。髄芽腫組織切片においても免疫染色法で netrin-1 の上昇が確認された。以上のデータから, 尿中 netrin-1 が髄芽腫の有無, 浸潤の程度, 治療経過を予測するバイオマーカーとして有用なことを報告した(図 3A 参照)(25)。

脳腫瘍グリオーマにおいても netrin-1 の効果を検証している。ヒトグリオーマ U87MG 細胞に netrin-1 を処理すると細胞遊走と浸潤が促進されることから, netrin-1 を遺伝子導入した U87MG 細胞を樹立してヌードマウス皮下に移植を行った。腫瘍が直径 10 mm に達したところで腫瘍を摘出し, さらにその 1 ヶ月後にリンパ節を摘出して免疫染色を行い転移の有無を確認した。親株 U87MG 細胞では, 移植部位近傍リンパ節には約 60%で転移が確認されたが, 遠位リンパ節では転移は見られなかった。しかし netrin-1 過剰発現株では, 近位および遠位リンパ節で 100%転移が確認された。つまり, netrin-1 ががんの転移を強力に促進する因子であることが明らかとなった(26)。

2) 血管新生

Netrin-1 が血管新生に与える影響を検討するため, マウス脳組織から血管内皮細胞を単離し実験に用いた。Netrin-1 は血管内皮細胞浸潤能を濃度依存的(100~200 ng/ml)に増加させたが, 高濃度(800 ng/ml)では変化が見られなかった。また, netrin-1 はマトリゲル上における血管ネットワーク形成(2次元培養)および3次元培養で sprouting を促進させた。さらに netrin-1 をマトリゲルとともにマウス皮下に移植すると, ゲル内にマウス血管内皮細胞を呼び寄せネットワークを構築したため, netrin-1 が血管新生誘導因子であることが確認された。一方で, 血管内皮細胞では neogenin レセプターが有意に発現していたため, neogenin に対する中和抗体あるいは siRNA を処理したところ, netrin-1 による浸潤および血管新生誘導が抑制された。

3) 免疫応答, 炎症

これまでに netrin-1 が好中球やマクロファージの遊走を制御していることが報告されている。我々は Dr. David M. Briscoe (Harvard Medical School) 研究室と共同でリンパ球への影響とその詳細なメカニズム解析を行った。CD4 陽性 T 細胞には, ネットリンレセプター neogenin, UNC5A, UNC5B の発現が確認されたが, マイトジェン刺激を行うと, その発現が有意に増加した。CD4 陽性 T 細胞に, netrin-1 処理を行うと遊走能が亢進したが, この反応には neogenin レセプターが関与していることがノックダウン実験から明らかになった。さらに免疫反応や炎症とのかかわりを明らかにするために, ヒト化マウスを用いた皮膚組織移植モデルで検討を行った。皮膚片移植 7 日後に netrin-1 を処置して, 14 日後に移植組織を観察した。その結果, netrin-1 処置群では移植片へのリンパ球浸潤がコントロール群と比して増加していた。また浸潤していた CD3 陽性細胞の多くが neogenin 陽性であり, これは netrin-1 に反応した細胞が組織に浸潤したことを示唆している。さらに心臓移植後に拒絶反応が見られたバイオプシーサンプルを用いた検討でも同様に, 組織の約 12%に neogenin 陽性細胞が観察された。以上のことから, netrin-1 と neogenin レセプターによる反応が免疫・炎症応答に極めて重要であることが明らかとなった(27)。

5. ネットリンの分子メカニズム解析

1) 細胞骨格アクチン

U87MG あるいは HUVEC に netrin-1 を処理すると, アクチン重合が促進してアクチンファイバー形成が増加した。これは SEMA3F で見られた現象と逆の作用

であった。この netrin-1 による効果は RhoA 阻害薬 C3 transferase で抑制されたことから、RhoA 経路の関与が示唆される。そこで、RhoA 経路への影響をみたところ、netrin-1 処理によって RhoA が活性化 (GDP から GTP 型に置換) され、その下流分子 cofilin のリン酸化 (不活性化) が観察された。

2) カテプシンプロテアーゼ

Netrin-1 処理によって細胞の浸潤能が亢進したことからマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の関与が考えられたため、MMP 阻害薬 GM6001 を処理したが効果は見られなかった。そこでシステインプロテアーゼ阻害薬 leupeptin を処理したところ netrin-1 による浸潤が抑制された。脳腫瘍ではカテプシンファミリーの関与が報告されていたため、様々なカテプシン阻害薬を用いて検討を行ったところ、カテプシン B (CatB) 阻害薬が netrin-1 の効果を抑制することが分かった。CatB は産生された後、リソソーム分画に局在しているが、活性化したものが細胞膜上へ輸送されて細胞外基質を分解して浸潤、転移に関与する。RhoA 阻害薬 C3 transferase を細胞に処理すると、netrin-1 による CatB の活性化と細胞表面への輸送を阻害したことから、CatB は RhoA 依存的に制御されていることが明らかとなった。これらの検討から、netrin-1 がグリオーマ細胞の浸潤性を亢進させる機序として CatB が中心的な役割を担っていることが明らかとなった。

3) CREB

さらに細胞内の詳細なメカニズム解析を行った。Phospho-Kinase Antibody Array (R&D) を用いて検討を行った結果、netrin-1 処理によって mitogen-activated protein kinase, (MAPK または ERK) と cAMP response element binding protein (CREB) のリン酸化が上昇した。MAPK 阻害薬によって netrin-1 によって誘導された CREB のリン酸化が抑制されることから、CREB は MAPK 経路を経て活性化することが分かった。CREB は転写因子として機能しており、細胞の浸潤やがんの転移に関与している。そこで CREB を siRNA によってノックダウンしたところ、netrin-1 によって上昇した浸潤性が抑制されること、さらに、CatB 発現が抑制されることが分かった。

以上のデータから netrin-1 は、MAPK 経路を介して CREB を活性化して CatB 発現を上昇させる。一方で、netrin-1 によって活性化した RhoA はアクチンファイバー形成を促進するとともに、CatB を活性化して細胞膜上へと移行させる。これによって細胞遊走、浸潤能が亢進することが明らかとなった (図 3B 参照)。こ

図4 がん微小環境制御因子としての軸索誘導因子の役割

A: SEMA3F はがん細胞の転移、血管新生を阻害する。(免疫細胞に対する効果は現在解析中。) 外部から SEMA3F を投与することによって、がん微小環境形成を阻害することが可能と考えられる。B: Netrin-1 はがん細胞転移、血管新生を促進する。また免疫細胞を誘引して炎症を惹起する。Netrin-1 とその標的レセプターを阻害することによってがん微小環境形成を阻害できると考えている。

の現象はグリオーマ細胞のみならず、髄芽腫細胞でも確認された。

5. おわりに

本稿では、軸索誘導因子の神経系以外の役割に着目してデータを紹介した。軸索誘導因子は、がん組織においてがん細胞のみならず血管内皮細胞、免疫細胞、間質細胞など周囲組織に影響を与え、がんの微小環境を形成して、がん細胞の転移や浸潤性、血管新生、免疫応答を制御していることが分かってきた。そこで我々は軸索誘導因子を『がん微小環境制御因子』と捉え、がん治療標的として解析を続けている。がん微小環境は、がん幹細胞を形成・維持する幹細胞ニッチと考えられており、がんの再発や薬剤耐性の原因とされており創薬標的として注目されている。そこで軸索誘導因子のがん微小環境制御因子としての詳細な機能を明らかにして、新たな抗がん薬としての可能性を提示していきたいと考えている (図4参照)。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Carmeliet P, et al. Nature. 2005;436:193-200.
- 2) Vesalius A. De humani corporis fabrica (On the Fabric of the Human Body); 1543.
- 3) Gerhardt H, et al. J Cell Biol. 2003;161:1163-1177.
- 4) Folkman J. Nat Rev Drug Discov. 2007;6:273-286.
- 5) Soker S, et al. Cell. 1998;92:735-745.

- 6) Miao HQ, et al. J Cell Biol. 1999;146:233-242.
- 7) Ruiz de Almodovar C, et al. Neuron. 2011;70:966-978.
- 8) Luo Y, et al. Cell. 1993;75:217-227.
- 9) Neufeld G, et al. Nat Rev Cancer. 2008;8:632-645.
- 10) Worzfeld T, et al. Nat Rev Drug Discov. 2014;13:603-621.
- 11) Roche J, et al. Oncogene. 1996;12:1289-1297.
- 12) Xiang RH, et al. Genomics. 1996;32:39-48.
- 13) Bielenberg DR, et al. J Clin Invest. 2004;114:1260-1271.
- 14) Nakayama H, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2015;464:126-132.
- 15) Shimizu A, et al. J Biol Chem. 2008;283:27230-27238.
- 16) Procaccia V, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2014;448:134-138.
- 17) Nakayama H, et al. Sci Rep. 2015;5:11789.
- 18) Saxton RA, et al. Cell. 2017;169:361-371.
- 19) Mehlen P, et al. Nat Rev Cancer. 2011;11:188-197.
- 20) Park KW, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101:16210-16215.
- 21) Wilson BD, et al. Science. 2006;313:640-644.
- 22) Larrivee B, et al. Genes Dev. 2007;21:2433-2447.
- 23) Lu X, et al. Nature. 2004;432:179-186.
- 24) Ramkhelawon B, et al. Nat Med. 2014;20:377-384.
- 25) Akino T, et al. Cancer Res. 2014;74:3716-3726.
- 26) Shimizu A, et al. J Biol Chem. 2013;288:2210-2222.
- 27) Boneschansker L, et al. J Immunol. 2016;197:1389-1398.

著者プロフィール

中山 寛尚 (なかやま ひろなお)

広島国際大学 保健医療学部 医療技術学科
臨床検査学専攻, 講師, 医療技術学博士.

◇ 2003 年名古屋大学医学部保健学科検査
技術科学専攻卒業, '08 年名古屋大学大学
院医学系研究科医療技術学専攻病態解析学
分野修了, '08 年愛媛大学医学部生化学・

分子遺伝学分野 研究員, '11 年 Boston Children's Hospital/Harvard
Medical School リサーチフェロー, 頭脳循環を活性化する若手研
究者海外派遣プログラム (愛媛大学より派遣), '13 年日本学術振
興会 海外特別研究員, '15 年愛媛大学 プロテオサイエンスセン
ター 助教, '17 年より現職. ◇研究テーマ: 軸索誘導因子による
がん微小環境制御メカニズム解析, 膜型増殖因子 EGF ファミリー
分子の shedding 解析.