



2020年10月2日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

がん細胞自身が分泌する因子を介した 食道扁平上皮がんの進展メカニズムを解明 －食道扁平上皮がんの新規治療法開発へ前進－

慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室の谷口浩二准教授、川副徹郎訪問研究員らの研究グループは、九州大学大学院消化器・総合外科の森正樹教授、群馬大学大学院医学系研究科総合外科学講座の佐伯浩司教授らとの共同研究により、食道扁平上皮がん細胞自身が分泌する IL-6 ファミリーサイトカイン（注 1）の一員である白血病阻止因子（leukemia inhibitory factor ; LIF ; 注 2）が、受容体 gp130 の下流でこれまで知られていた JAK-STAT3 経路に加えて、Src ファミリーキナーゼ（Src family kinase ; SFK）- Yes 関連タンパク質（Yes-associated protein ; YAP ; 注 3）経路を活性化して、食道扁平上皮がんの進展を促進することをヒト食道扁平上皮がん由来培養細胞とマウス実験で明らかにしました。さらに SFK 阻害剤と JAK 阻害剤を同時投与することでがん細胞の増殖をほぼ 100% 抑制できることを確認しました。SFK 阻害剤と JAK 阻害剤はすでにヒトにおいて他疾患に使用されており、今後、LIF-SFK-YAP 経路を標的としたヒト食道扁平上皮がん治療法への応用が期待されます。

本研究の成果は、2020 年 10 月 1 日（米国東部標準時）に、米国学術誌『Molecular Cancer Research』（オンライン版）に公開されました。

1. 研究のポイント

- ・食道扁平上皮がん細胞が分泌するサイトカイン LIF ががん細胞自身の細胞増殖や細胞死に重要であることをヒト食道扁平上皮がん由来培養細胞とマウス実験で明らかにしました。
- ・LIF の下流シグナル伝達経路として、これまで知られていた JAK-STAT3 経路に加えて、SFK-YAP 経路が活性化することを明らかにし、これらの経路の活性化が食道扁平上皮がん細胞の細胞増殖と浸潤、がん幹細胞性を促進し、細胞死を抑制していることを明らかにしました。
- ・今後 LIF-SFK-YAP 経路を標的とした食道扁平上皮がんの新規治療法開発が期待されます。

2. 研究の背景

食道がん（注 4）は、食道の粘膜から発生する男性に多い悪性腫瘍です。我が国において、食道がんの 90% は食道扁平上皮がんであり、その発生には喫煙と飲酒が大きく関係していることが知られています。早期発見例では内視鏡で切除することが可能ですが、進行がんには手

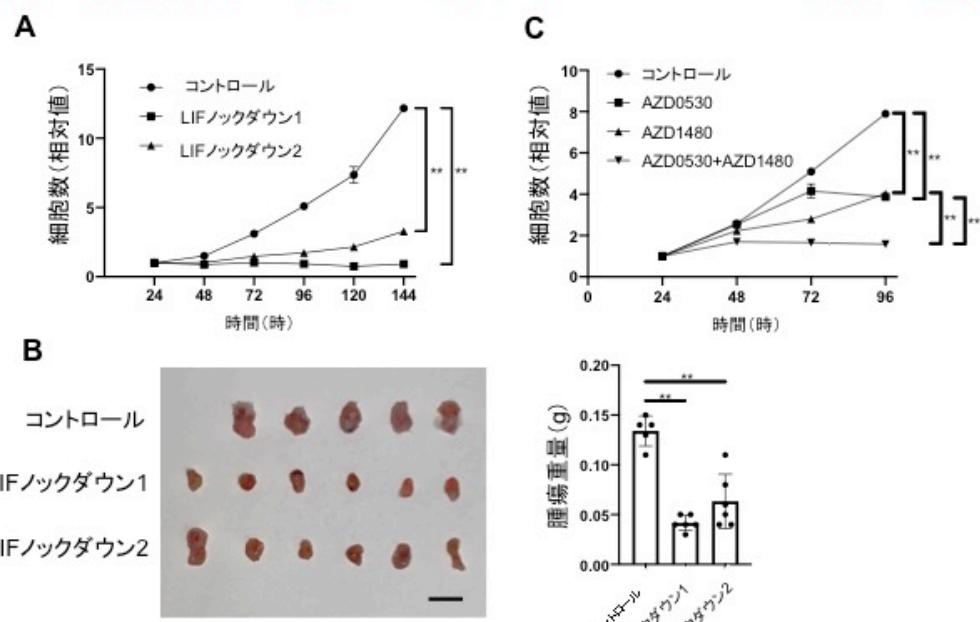
術、化学療法などを含む集学的治療が行われます。しかし、進行がんに対しては満足できる治療成績ではなく、新規治療方法の開発が強く望まれています。

3. 研究の成果

はじめにヒト食道扁平上皮がん細胞株において、がん細胞自身が IL-6 ファミリーサイトカインである LIF を発現していることを発見しました。LIF 発現の重要性を検討するためにヒト食道扁平上皮がん細胞株において LIF の発現を抑制したところ、細胞増殖の抑制と細胞死の亢進、細胞浸潤の抑制、がん幹細胞性の抑制が認められました（図 1A）。また LIF の発現を抑制したヒト食道扁平上皮がん細胞株を免疫不全マウスへ移植したところ、マウス内での腫瘍増殖が有意に抑制されました（図 1B）。

次にヒト食道扁平上皮がん細胞株において、LIF がどのようなシグナル伝達経路を活性化しているかを検討したところ、これまで知られている JAK-STAT3 経路に加えて、SFK-YAP 経路を活性化していることが明らかになりました。またヒト食道扁平上皮がんの組織切片においても、YAP 活性化と SFK 活性化、YAP 活性化と LIF 発現の関連が明らかになりました。以上の結果は、食道扁平上皮がんにおける YAP の活性化ががん遺伝子である SFK を介している可能性を示唆しています。さらに上記両経路を抑制するために、SFK 阻害剤と JAK 阻害剤を同時投与したところ、がん細胞の増殖をほぼ 100% 抑制できることを確認しました（図 1C）。

図1 食道扁平上皮がんにおけるLIF-SFK-YAP経路の重要性



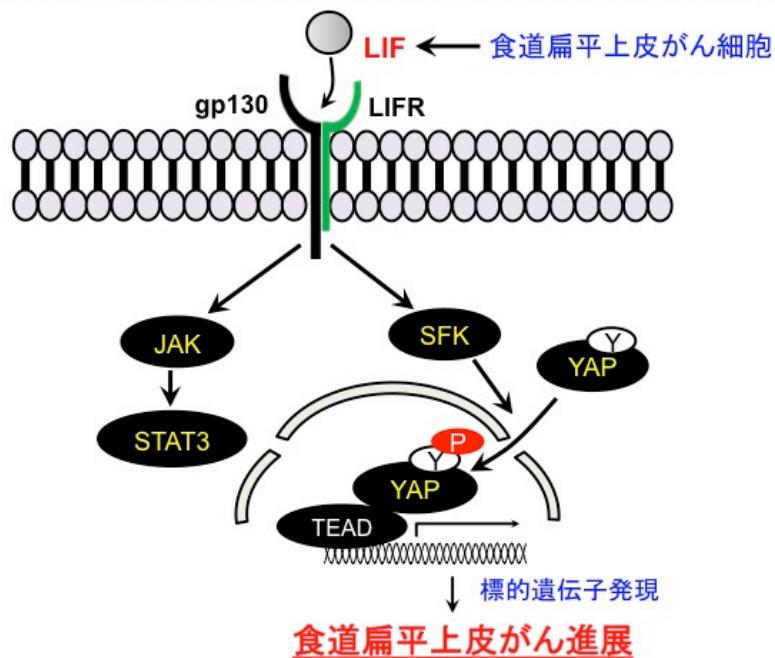
A. ヒト食道扁平上皮がん細胞株におけるLIF発現抑制(ノックダウン)による細胞増殖抑制

B. LIF発現抑制ヒト食道扁平上皮がん細胞のマウスへの移植実験。腫瘍の写真(左)と腫瘍重量(右)

C. ヒト食道扁平上皮がん細胞株におけるSFK阻害剤(AZD0530)とJAK阻害剤(AZD1480)投与による細胞増殖抑制

以上の結果から、食道扁平上皮がん細胞自身が分泌する LIF が JAK-STAT3 経路に加えて、SFK-YAP 経路を活性化することでがんの進展を促進していることが明らかになりました。LIF-SFK-YAP 経路が食道扁平上皮がんにおける新規治療標的となる可能性が示されました（図 2）。

図2 食道扁平上皮がんにおけるLIFシグナル伝達経路



4. 研究の意義・今後の展開

本成果は、食道扁平上皮がん自身が産生する LIF が活性化する SFK-YAP 経路と JAK-STAT3 経路を標的とした新規食道扁平上皮がん治療法の開発につながることが期待されます。本研究で食道扁平上皮がんに対し高い抑制効果を示した SFK 阻害剤と JAK 阻害剤は、すでにヒトにおいて他疾患に使用されている薬剤です。今後の研究により、SFK 阻害剤と JAK 阻害剤が食道がんの治療にも応用されることが期待されます。さらに、LIF は他のがん種においても発現が報告されており、他のがん種においても今回の研究結果を応用できる可能性があります。

5. 特記事項

本研究は下記事業の支援によって行われました。

- ・JSPS 科研費 JP 15K21775、JP 19J11357、JP 20H03758
- ・岸本忠三・若手研究者育成事業

6. 論文

英文タイトル : Autocrine Leukemia Inhibitory Factor Promotes Esophageal Squamous Cell Carcinoma Progression via Src Family Kinase-Dependent Yes-Associated Protein Activation

タイトル和訳 : 自己分泌性の白血病阻止因子が Src ファミリーキナーゼによる Yes 関連タンパク質の活性化を介して食道扁平上皮がんの進展を促進する

著者名 : Tetsuro Kawazoe, Hiroshi Saeki, Eiji Oki, Yoshinao Oda, Yoshihiko Maehara, Masaki Mori, Koji Taniguchi

掲載誌 : Molecular Cancer Research (オンライン)

DOI : 10.1158/1541-7786.MCR-20-0186

【用語解説】

- (注 1) サイトカイン：細胞から分泌され、細胞間の情報伝達を担うタンパク質。産生細胞自身に作用する場合を「オートクライン（自己分泌）」と呼ぶ。
- (注 2) LIF (leukemia inhibitory factor) : IL-6 ファミリーサイトカインの一員で共受容体である gp130 を介して JAK-STAT3 経路を活性化することが知られている。幹細胞の多能性維持に重要であることが知られており、マウス胚性幹細胞（ES 細胞）の培養に使用される。
- (注 3) YAP (Yes-associated protein) : 転写因子 TEAD と結合して細胞増殖や細胞死を制御している転写共役因子で、通常 YAP の活性化は上流の Hippo 経路により抑制されている。YAP の活性化は多くのがん組織で観察されるが、がんにおける上流の活性化因子は不明である。
- (注 4) 食道がん：食道の粘膜から発生する悪性腫瘍。我が国において、食道がんの 90% は食道扁平上皮がんであり、その発生には喫煙と飲酒に大きく関係している。早期発見が難しく、進行がんには手術、化学療法などを含む集学的治療が行われるが、まだ満足できる治療成績ではない。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室

准教授 谷口 浩二 (たにぐち こうじ)

TEL : 03-5363-3767 FAX : 03-5360-1508 E-mail : kotaniguchi@keio.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学

信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp/>

※本リリースのカラー版をご希望の方は上記までご連絡ください。