

令和 7 年 11 月 14 日

報道機関 各位

PDGFR α を介した細胞シグナルが固形癌の増悪と肺転移を調整していることを解明

■ ポイント

- ・PDGFR α ※¹ をノックアウトしたマウスでは、TGF- α が関与する腫瘍細胞の増殖が亢進しており、TGF- β による腫瘍細胞の転移能の活性化が促進されていた。
- ・PDGFR α をノックアウトしたマウスでは、VEGF-A の発現亢進などの影響で腫瘍血管の脆弱性が増加して低酸素化が促進されており、腫瘍細胞の転移能の活性化に関与していた。
- ・PDGFR α をノックアウトしたマウスでは、TGF- α や TGF- β シグナルの下流で AKT1 の活性化が亢進し、そのことが肺転移促進の鍵であることが示された。

■ 概要

これまで腫瘍の発生および増殖分子メカニズムについて多くの研究がなされてきました。しかしながら、それら分子メカニズムには未解明な部分が多く残されています。我々は、PDGFR α を発現するルイス肺癌（LLC）細胞を移植した成体の PDGFR α 条件付きノックアウト（ α -K0）マウスを用いて、血小板由来増殖因子（PDGF）とその受容体（PDGFR）が関与する細胞シグナル※² 伝達機構を検討しました。その結果、予想外にも α -K0 マウスでは、コントロールマウスと比較して腫瘍が大きくなり、広範な肺転移が認められました。その分子メカニズムとして、LLC 細胞における PDGF-BB-PDGFR α シグナル軸の活性化により、トランスフォーミング増殖因子- α （TGF- α ）が上皮成長因子受容体（EGFR）を介した細胞シグナルによって腫瘍増殖を促進していたことが明らかになりました。また、 α -K0 マウスは腫瘍血管新生が不十分で周皮細胞の被覆率が低いことが認められ、低酸素状態とトランスフォーミング増殖因子- β 1（TGF- β 1）の発現増加に関与していると考えられました。さらに、TGF- β 1 は、AKT1 活性とともに肺転移の促進を決定する重要な分子であると考えられました。本研究のポイントは、マルチプルな細胞シグナルが大幅ではないが連鎖的に活性化することで腫瘍の増殖や転移が促進されることを解明したことです。また、我々が提示した知見は、間質細胞における PDGFR α が腫瘍進行に対して、結果的に保護的役割を果たすことを示し、腫瘍細胞に対する PDGFR α の選択的阻害が治療アプローチとして考慮すべきであることを示唆しています。

本研究成果は、「Neoplasia」に 2025 年 11 月 3 日（月）（日本時間）に掲載されました。

本研究成果は、富山大学 学術研究部医学系 病態・病理学講座、皮膚科学講座、分子神経科学講座、教養教育院、富山県薬事総合研究開発センターなどの共同研究によるものです。

■研究の背景

腫瘍の増殖や転移を規定するとされる分子は多く報告されているが、それらがどのように協調的に作用しているのかは未解明です。さらに、同じ病態であっても、人によって転帰が異なることに関しては、十分な理解が得られていません。このような未解決問題を解明することが、腫瘍生物学を発展させる基盤となり、さらに創薬研究を推進する上での重要な知見となると考えられます。

■研究の内容・成果

本研究では、PDGFR α 条件付きノックアウト(α -K0)マウスを用いて、コントロールマウスと比較することで、なぜ α -K0 マウスでは腫瘍の増殖や転移が大幅に亢進するのかを分子生物学的アプローチによって解明することに取り組みました。 α -K0 マウスでは、腫瘍細胞である LLC 細胞における PDGF-BB-PDGFR α シグナル軸の活性化がコントロールマウスよりも少々高いと考えられました。また、 α -K0 マウスでは PDGF-BB 刺激による腫瘍由来の TGF- α の発現がわずかではあるが有意に上昇しており、腫瘍自体の EGFR をオートクライン方式でわずかではあるが有意に活性化していました。その結果、 α -K0 マウスでは腫瘍の増殖が亢進しコントロールと比較して、大型の腫瘍を形成するものと考えられました。

さらに、 α -K0 マウスは腫瘍血管の密度はコントロールマウスと同程度でしたが、 α -K0 マウスでは VEGF-A などの血管新生因子/血管リモデリング因子の発現がわずかではあるが有意に亢進していました。そのため、腫瘍血管におけるペリサイトの被覆率がわずかではあるが有意に低下しており、血管内皮細胞のジャンクション形成がわずかではあるが有意に破綻していることが示されました。このことから、腫瘍血管の機能不全が原因で腫瘍実質が低酸素状態に陥っていることが示唆されました。

また、 α -K0 マウスの腫瘍実質では低酸素状態が原因と考えられる TGF- β の発現が有意に増加しており、低酸素状態と TGF- β 刺激によって、腫瘍細胞の上皮間葉転換(EMT)^{※3)} が促進されていました。その結果、肺転移が促進されることが明らかとなりました。

どのような分子が、TGF- β や EMT 関連分子の発現を調節しているのか疑問が残ります。そこで、腫瘍組織のプロテオーム解析を実施し、網羅的発現蛋白質解析による重要な分子の探索を行いました。その結果、 α -K0 マウスの腫瘍実質では、AKT1 の発現が有意に増加していることが示唆されました。そこで、AKT 阻害薬である Capivasertib を α -K0 マウスに投与する治療実験を行ったところ、やはり AKT1 の発現の増加と活性化が TGF- β や EMT 関連分子の発現に関与しており、腫瘍の増殖や転移に強く関与していることが示されました。

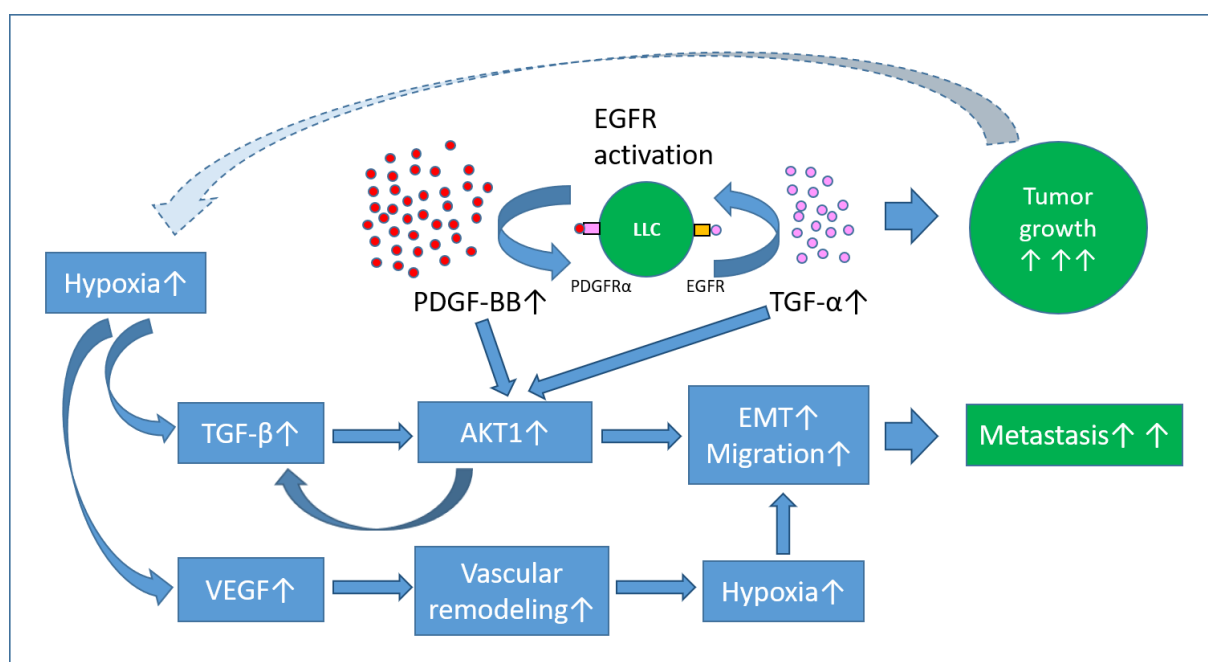
以上の結果から、同じ病態であっても、人によって転帰が異なることに関する未解決問題に関しては、マルチプルな細胞シグナルが大幅ではないが連鎖的に活性化し、腫瘍の増殖や転移に大きく関与すると考えられます(下図)。このマルチプルな細胞シグナルの活性化が、生命予後にも影響することが強く示唆されました。

本研究の成果は、腫瘍生物学を発展させる基盤となり、創薬研究を推進する上での重要な知見となるものです。

■今後の展開

本研究から、腫瘍の増殖や転移には、マルチプルな細胞シグナルが大幅ではないが連鎖的に活性化することが重要であることが浮き彫りとなりました。一方で、腫瘍生物学的には、PDGF-BB がどのように発現亢進するのか、また腫瘍実質が低酸素傾向になる詳細なメカニズムの解明が今後の課題です。

臨床面では、PDGFR α の関与が大きい腫瘍においては、腫瘍細胞に対する PDGFR α の選択的阻害が治療アプローチとして適切であることが示唆されます。一方、マルチプルなシグナルの活性化に注目する場合には、事前に活性化しているシグナルを検査し、適切な抗腫瘍薬のカクテル療法などを考慮する必要があると考えられます。



【用語解説】

※ 1) PDGFR α

細胞の増殖、生存、発生などに関与する受容体型チロシンキナーゼのこと。血小板由来増殖因子 (PDGF) と結合して細胞シグナルカスケードを活性化する。

※ 2) 細胞シグナル

細胞が外部からの刺激に応答したり、他細胞とのコミュニケーションの際に細胞内や細胞間で情報を伝達する仕組みのこと。

※3) 上皮間葉転換(EMT)

上皮細胞が、細胞接着を失って遊走・浸潤能力をもつ間葉系細胞の性質を獲得するプロセスのこと。癌細胞の浸潤・転移の促進に深く関与している。

【論文詳細】

論文名：

PDGFR α governs multiple cellular signals and plays a protective role in tumor progression

著者：

Masao Hayashi, Noriko Okuno, Le Thi Thu Trang, Ayaka Inami, Yosei Kato, Takeru Hamashima, Dang Son Tung, Yasuharu Watanabe, Rieko Kojima, Miwa Fujikawa, Akari Ejiri, Tomomi Kunisawa, Fumiko Itoh, Masashi Muramatsu, Tran Ngoc Dung, Dang Thanh Chung, Pham Van Thinh, Takeharu Minamitani, Tsutomu Yanagibashi, Toshihiko Fujimori, Hisashi Mori, Teruhiko Makino, Katsuyoshi Takata, Tadamichi Shimizu, Masakiyo Sasahara, Seiji Yamamoto

掲載誌：

Neoplasia

DOI：

<https://doi.org/10.1016/j.neo.2025.101248>

【競争的研究費】

本研究は、以下のグラントサポートをいただき完遂したものです。

JSPS 基盤研究(B) 23K24108/22H02846

AMED 橋渡し研究プログラムシーズ A A119

AMED 難治性疾患実用化研究事業 23ek0109653

JST スタートアップ・エコシステム共創プログラム(TeSH) JPMJSF2318

【本発表資料のお問い合わせ先】

富山大学学術研究部医学系

准教授 山本誠士

TEL : 076-415-8879 Email : seiyama@med.u-toyama.ac.jp