

がんは「逃げる」ことで生き延びる

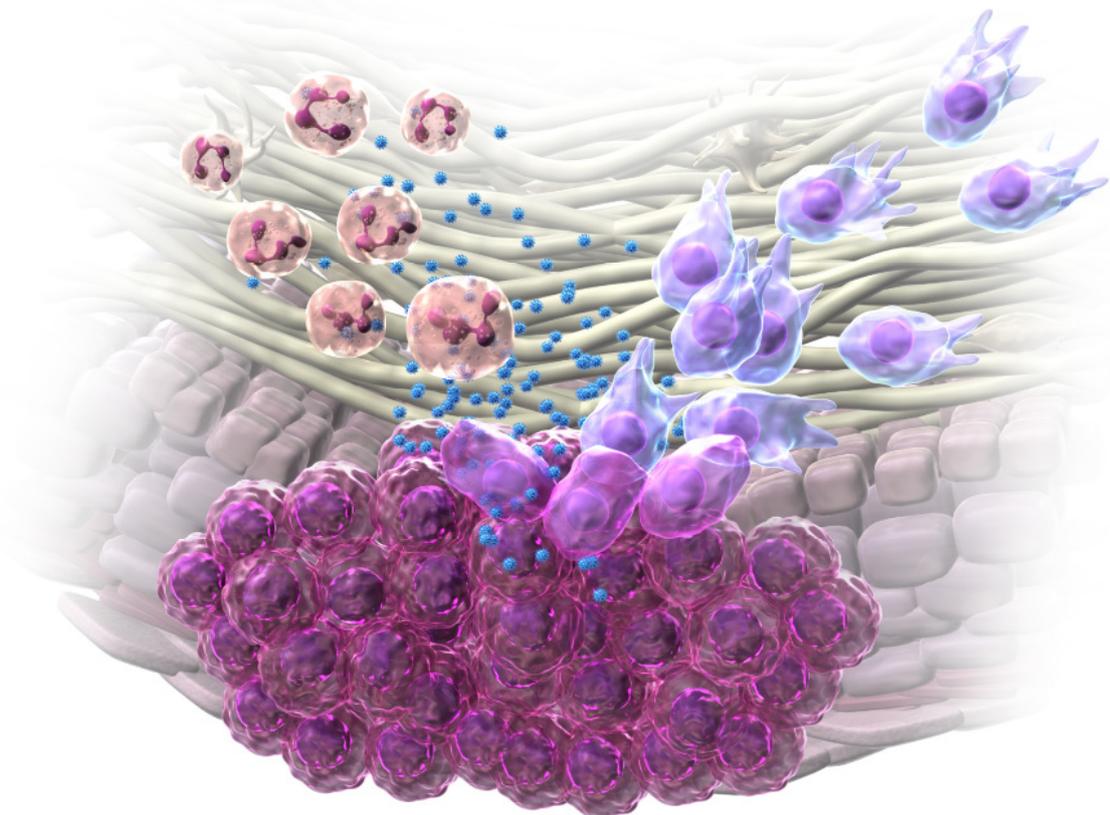
—がん転移の起点は活性酸素種からの逃避だった—

概要

日本人の死因の第一位はがんであり、その多くは原発巣ではなく「転移」による影響で亡くなります。しかし、がんはなぜ転移するのでしょうか？がんにとって転移はどのようなメリットがあるのでしょうか？これほど重要な問いに対する明確な答えは、これまで実はよく分かっていませんでした。

高橋重成 工学研究科准教授、植田誉志史 同研究員、森泰生 同教授、清中茂樹 名古屋大学教授らを中心とした研究グループは、がん組織内に活性酸素種の一つである過酸化水素 (H_2O_2) が高濃度に蓄積する領域（ホットスポット）が存在することを発見しました。この発見は、がん細胞周囲における H_2O_2 の分布を1細胞レベルで可視化できるプローブを開発したことで明らかになりました。驚くべきことに、この H_2O_2 ホットスポットでは、転移の初期段階を示す腫瘍「出芽」が活発に起きていることが判明しました。つまり、がん細胞は、自らにとって有害な活性酸素種から「逃れる」ために、転移の第一歩を踏み出しているのです。この発見は、がんの転移メカニズムの解明に貢献するとともに、転移を抑える新たな治療法の開発にもつながる可能性があります。

本研究成果は、2025年2月21日に国際学術誌「*Nature Cell Biology*」にオンライン掲載されました。



腫瘍出芽を促す活性酸素種「ホットスポット」のイメージ図

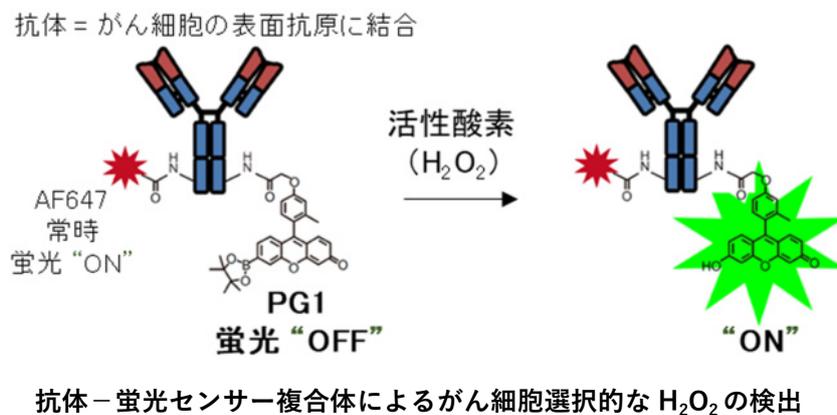
1. 背景

活性酸素種は DNA、タンパク質、脂質などの生体分子に酸化的損傷を与えるため、「毒」として老化や疾患に関与することが広く認識されています。免疫細胞が病原体を攻撃する際には活性酸素種が利用されていますが、これはその毒性の好例といえます。一方で、活性酸素種は単に細胞を破壊するだけでなく、多様に細胞の機能を調節する「シグナル分子」として働くことも知られています。このような二面性のため、活性酸素種は極めて複雑に疾患の発症や進行に関与します。

がん細胞は本来の居場所（ニッチ）を逸脱して生存・増殖するため、代謝異常や細胞外マトリックスからの解離、低酸素環境、炎症反応など、様々な障害にさらされます。これらは全て活性酸素種の増加を引き起こす要因であり、結果として腫瘍の内部は活性酸素種が蓄積しやすい環境にあると考えられています。しかし、腫瘍内の活性酸素種を細胞レベルで検出する技術が確立されておらず、実際に「どのような状況で」「どの程度」活性酸素種が生じているのか、といった基本的な情報の不足が、その影響を解明する大きな障壁となっていました。

2. 研究手法・成果

本研究では、抗がん剤を効率的にがん細胞に届ける方法として実用化が進みつつある抗体-薬物複合体技術を応用し、腫瘍に選択的に集積する活性酸素種プローブの開発を行いました。具体的には、がん細胞特有の分子に対する抗体（trastuzumab）に対して、 H_2O_2 を感知すると蛍光が増強される緑色蛍光分子（PG1）と、 H_2O_2 存在下でも蛍光強度が変化しない赤色蛍光分子（AF647）を修飾した、T-AP1 という抗体-蛍光センサー複合体を開発しました。T-AP1 はがん細胞の表面に選択的に結合し、PG1 と AF647 の蛍光を観察することで、細胞が接した H_2O_2 の量を評価できるプローブとして機能します。



がんモデルマウスに T-AP1 を投与し、腫瘍内部における H_2O_2 の分布を観察した結果、興味深いことに、局所的に H_2O_2 が高濃度に存在する領域（hotspot）が存在することが明らかになりました。そこで、この hotspot で何が起きているのかを検討したところ、転移の初期段階である腫瘍出芽（tumor budding：がん細胞が腫瘍塊から分離し腫瘍間質へ向かう現象）が高頻度で発生していることが判明しました。また、 H_2O_2 にさらされているがん細胞では、tumor budding の誘導に関わる遺伝子の発現上昇が起きており、hotspot の形成が tumor budding を促進していることが示されました。加えて、hotspot 領域では免疫細胞である好中球の集積が観察され、腫瘍から好中球を排除すると hotspot の形成が低下したことから、腫瘍近傍に集まった好中球が hotspot を形成する H_2O_2 の主な産生源であることが分かりました。

活性酸素種の毒性に対抗する細胞の防御機構として、「抗酸化系の活性化を介した活性酸素種の消去」が広く知られています。実際に、一部のがんでは抗酸化系が亢進しており、活性酸素種が蓄積しやすい腫瘍環境下でも生存を可能にしていると考えられています。一方で、抗酸化系が亢進していないがん細胞も多数存在します。興味深いことに、 H_2O_2 によって誘導される tumor budding や関連遺伝子の発現上昇は、抗酸化系が亢進しているがん細胞ほど起こりにくい傾向があることが判明しました。このことから、「抗酸化系の活性化による抵抗性の向上」とは対照的な「物理的に回避する」という防御機構が、転移の初期段階である tumor budding の本質であることが示唆されました。

本研究で得られた知見は、がんの転移機構や酸化ストレス防御機構の全容を解明する上で重要であり、特に活性酸素種をターゲットにしたがん治療の開発に新たな視点をもたらすことが期待されます。

3. 波及効果、今後の予定

本研究によって確立された抗体-蛍光センサー分子複合体は、使用する抗体を変えることで、がん細胞以外の任意の細胞にも集積させることが可能です。したがって、これまで活性酸素種の検出が困難であった多様な生体内環境下における応用が期待され、活性酸素種と生理的現象や疾患との関係についての研究を加速させることができると考えています。また、抗体に結合させる活性酸素種センサー分子についても、蛍光波長特性を変えた次世代型センサーの開発を現在進めております。

がんは本邦における死因の第1位であり、亡くなる原因の大半は原発巣ではなく転移したがんの影響です。本研究では、抗酸化剤の投与によって活性酸素種を除去することで tumor budding が抑制され、転移の初期過程を阻止できる可能性が示唆されました。しかしながら、原発巣から離れて血管内に進入したがん細胞では、細胞内で強い活性酸素種が発生するため、抗酸化剤が細胞死を抑制し、転移を助長する可能性も知られています。実際に、抗酸化剤の使用が転移を抑制する場合と促進する場合の両方が報告されており、その効果については議論が分かれています。特筆すべきは、tumor budding が主に細胞「外」の活性酸素種によって誘導される一方で、血管内ではがん細胞「内」に活性酸素種が生じる点です。このことから、「細胞外活性酸素種のみを選択的に除去する、細胞膜非透過性の抗酸化剤」を用いることで、tumor budding を特異的に抑制し、転移を効率的に阻害できる可能性が今回の研究で示唆されました。このアプローチは、転移抑制に向けた全く新しい治療戦略となり得る革新的な概念であり、現在、精力的に研究を進めております。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会 科研費研究費助成事業 学術変革領域研究(B) 20H05788 (高橋重成)、新学術領域研究 26111004 (森泰生)、日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業 22gm6710005h0001 (高橋重成)、京都大学 次世代研究者育成支援事業 白眉プロジェクト (高橋重成)、武田科学振興財団 (高橋重成)、the Cancer foundation under Grant Number 22 2350 Pj 01 H (Rikard Holmdahl) の支援を受けて実施されました。

<研究者のコメント>

「逃げる」は生物にとって最も基本的な防御手段のひとつですが、がん細胞も同じように逃避行動をとっていることには驚かされました。がん細胞が「逃げる」必要のない環境を作り出せれば、転移そのものを防ぐことができるのではないかとこの可能性に挑み、私たちは引き続き全力で研究に取り組んでいます。(高橋)

腫瘍の中の活性酸素種をマクロに観察した例は報告されていましたが、本研究では高い空間分解能を実現

する可視化技術により、今まで見過ごされてきた活性酸素種の分布の不均一性を見出すことができました。その背景にある現象を調べるのはかなり困難でしたが、幸運にも世界で初めて腫瘍「出芽」と活性酸素種の関係性を見つけることができ、がん治療の新たな展望を拓けたことに喜びを感じています。(植田)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Intratour oxidative hotspots provide a niche for cancer cell dissemination

(腫瘍内の酸化的ホットスポットはがん細胞の播種を促す場となる)

著者：Yoshifumi Ueda, Shigeki Kiyonaka, Laura M. Selfors, Keisuke Inoue, Hiroshi Harada, Tomohiro Doura, Kunishige Onuma, Makoto Uchiyama, Ryuhei Kurogi, Yuji Yamada, Jiacheng H. Sun, Reiko Sakaguchi, Yuki Tado, Haruki Omatsu, Harufumi Suzuki, Mike Aoun, Takahiro Nakayama, Taketoshi Kajimoto, Tetsuya Yano, Rikard Holmdahl, Itaru Hamachi, Masahiro Inoue, Yasuo Mori, Nobuaki Takahashi

掲載誌：Nature Cell Biology DOI：10.1038/s41556-025-01617-w

<研究に関するお問い合わせ先>

高橋重成 (たかはしのぶあき)

京都大学工学研究科 合成・生物化学専攻 准教授

TEL：075-383-2763 FAX：075-383-2765

E-mail：takahashi@sbchem.kyoto-u.ac.jp

<報道に関するお問い合わせ先>

京都大学 渉外・産官学連携部広報課国際広報室

TEL：075-753-5729 FAX：075-753-2094

E-mail：comms@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp