

【目的】 骨転移は前立腺がん、乳がんなどで頻発し、患者の生活の質を著しく悪化させる。多くの場合、原発巣が見つかった段階で骨転移のリスクが高いにも関わらず、有効な予防法や治療法は開発されていない。診断で検出される以前の転移早期過程における、がん細胞の生存や微小コロニーの形成・成長に関わる分子機構がほとんど解明されていないことが、治療法開発を困難にしている。現在、数少ない報告から、骨転移早期過程を制御する分子機構解明の手掛かりとして、造血幹細胞の機能を制御する骨髄由来細胞群が形成する特徴的な骨髄微小環境（骨髄ニッチ）とがん細胞の相互作用が注目されている。そこで、我々は、骨転移微小コロニーの効率的な組織学的解析を可能にする血行性骨転移マウスの構築手法とマウス骨髄に播種されたがん細胞の増殖や転写因子活性を非侵襲的かつ高感度・定量的にモニタリングできる生物発光イメージングシステムを組み合わせた新規モデルマウスを確立した。このモデルマウスを解析した結果、がん細胞の増殖に重要な役割を果たす転写因子 nuclear factor- κ B (NF- κ B) が前立腺がんの骨転移微小コロニーの成長に先立って活性化すること、骨転移微小コロニー周辺には、間葉系幹細胞 (MSC) が蓄積していること、MSC が分泌する因子によってがん細胞の NF- κ B が活性化されることなどが明らかになった。本研究では、MSC が形成する骨髄ニッチと前立腺がん細胞の相互作用を分子レベルで明らかにし、治療標的分子を見出すことで、骨転移の発症・進行を阻止する新たな治療戦略の開発を目指した。

【方法】 ヒト前立腺がん細胞がマウス骨髄内での MSC を誘引し、骨髄ニッチが形成される可能性について検討した。マウス骨髄から単離した MSC を蛍光色素標識し、トランスウェルを用いた誘引アッセイを実施した。また、MSC を誘引する PC-3 由来の分泌因子を明らかにするために、PC-3 の培養上清をサイトカインアレイによって解析した。サイトカインアレイ解析によって明らかになった候補分子の精製タンパク質を用いて MSC の誘引効果を解析した。また、PC-3 の NF- κ B を活性化する MSC の分泌因子を同定するために、MSC の培養上清をサイトカインアレイによって解析した。サイトカインアレイ解析によって絞り込まれた候補分子の精製タンパク質を NF- κ B 応答性発光レポーターを導入した PC-3 細胞に添加し、NF- κ B の活性化レベルを解析した。

【結果】 MSC を誘引するがん細胞由来の分泌因子として、macrophage migration inhibitory factor (MIF)、plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)、C-X-C motif ligand 1 (CXCL1) などを候補分子として選出した。しかし、これらの精製タンパク質を使って、MSC への誘引効果を調べたところ、個々の因子の誘引効果は非常に限定的であったことから、複数の因子が協調して MSC に作用している可能性が示唆された。PC-3 の NF- κ B を活性化する MSC 由来の因子に関しては、C-X-C motif ligand 10 (Cxcl10)、C-C motif chemokine 5 (Ccl5)、Fms-related tyrosine kinase 3 ligand (Flt3 ligand) などを候補分子として選出して、がん細胞の NF- κ B を活性化するか調べた。そして、候補分子の中で、CXCL10 と Flt3 ligand が NF- κ B を活性化することが明らかになった。これらの結果より、骨髄に転移した前立腺がん細胞は、複数の分泌因子によって MSC を誘引し、MSC ニッチの形成を促す。そして、MSC から分泌される Cxcl10 と Flt3 ligand によってがん細胞の NF- κ B が活性化され、骨髄で増殖、骨転移の発症に至る可能性が示唆された (図)。

骨転移早期過程における MSC ニッチとがん細胞の分子的相互作用

