

現在、多くのがんにおいて、日本の治療ガイドラインで定められているがんの進行度とがんの予後を表す5年生存率の間には、遠隔臓器への転移があると、5年生存率が急激に悪化することが知られている。つまり、がんの転移を抑えることは、がん治療におけるひとつの到達地点であり、医療従事者が解決していかなければならない責務の一つである。

がんの遠隔転移メカニズムを解明するために、我々は、ラットを用いたがん遠隔転移モデルを作成し、転移を起こしたがん細胞（転移巣がん細胞）と発生母地にとどまっているがん細胞（原発巣がん細胞）の間にはどのような違いがあるのか、ということについて研究していた。遺伝子発現の違いを明らかにするために行った次世代シーケンサーのデータを根気強く調べ、我々のがんにおける働きが分かっていない CLIC2 (chloride intracellular channel protein 2) に注目した。この機能不明なたんぱく質 CLIC2 が、原発巣がん細胞において高発現している意味、がん組織の中で働きについて知りたいという研究者としての探求心、そして CLIC2 をがん転移を抑えるための新たな標的とし、がん患者さんを救うための方法を発見したいという医療従事者になるものとしての使命感から、本研究に取り組んだ。

まず、CLIC2 ががん転移に対して抑制的に働いているのかを調べるため、ラットグリオーマ細胞株 C6 細胞に CLIC2 を強制発現させた C6-CLIC2 細胞株を作成、C6 細胞株と C6-CLIC2 細胞株を用いてラットがん遠隔転移モデルを作成、肺転移率の測定を行った。すると C6 細胞株に対して C6-CLIC2 細胞株では有意に肺転移率が抑制されており、CLIC2 ががん細胞内に存在することは、腫瘍の転移に対して抑制的に働くということが判明した。CLIC2 が腫瘍に対して抑制的に働くメカニズムを解明すべく、C6-CLIC2 細胞がどのような腫瘍組織を作っているのかということに注目し、FACS を用いて腫瘍組織内の細胞の変化を調べた。FACS のデータより、C6-CLIC2 細胞が形成した腫瘍組織内には C6 細胞が形成した腫瘍組織と比較して TAM (tumor associated macrophage:腫瘍関連マクロファージ) の割合が少ないということが示された。さらに TAM を遊走させる物質 CCL2 や、腫瘍の血管新生に関与している VEGF について、mRNA 発現量の比較を行ったところ、CCL2、VEGF とともに C6-CLIC2 腫瘍塊において発現が減少していることが分かった。また、C6-CLIC2 腫瘍塊では C6 腫瘍塊と比べて細胞間接着に関わるたんぱく質の発現が多いということが示された。腫瘍組織全体において細胞間接着に関わるたんぱく質の発現が上昇していることが、どのような意味を持っているのかを調べるために、C6 細胞株と C6-CLIC2 細胞株を用いた転移モデルで Evans blue による血管透過性アッセイをおこなった。その結果、肉眼的にも組織学的にも C6-CLIC2 腫瘍塊では、C6 腫瘍塊と比較して Evans blue の漏れ出しが少ない、つまり血管透過性が低いということが示された。

本研究から得られた発見より、**C6-CLIC2 細胞を移植した場合には、CLIC2 の存在により、血管透過性が直接的、あるいは VEGF 発現抑制を介して間接的に保たれているため、TAM が腫瘍塊内に侵入できず、TAM からの補助を受けることができないために腫瘍の転移が抑制されているという、CLIC2 による転移抑制メカニズムを想定することができた。**

今回の研究では C6-CLIC2 腫瘍塊に存在する血管の透過性が低下していることが分かったが、なぜ C6-CLIC2 腫瘍塊において血管透過性が低下しているのかというメカニズムは不明である。私は、CLIC2 が膜に存在しているチャネルタンパク質であることを踏まえ、細胞で作られた CLIC2 がエキソサイトーシスによって分泌、血管内皮細胞に取り込まれることで CLIC2 を受け取り、CLIC2 による細胞間接着の増強が起こっているのではないかと考えている。このことについて確認するために現在 **C6-CLIC2 腫瘍塊に存在する血管内皮細胞の CLIC2 や細胞間接着に関わるタンパク質について、Western Blotting 並びに免疫組織化学染色を用いて、量的、あるいは局在の変化を調べている。**