

# 肺がんにおける上皮間葉転換の代謝特性の解明

慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科 修士課程 1年

先端生命科学 (BI)

中宿 文絵

## 研究概要

上皮間葉転換 (Epithelial-Mesenchymal Transition ; EMT) は上皮細胞が間葉細胞に変化する現象で、がんの転移・浸潤能や抗がん剤耐性に寄与することから、治療標的として注目されている。近年、がんの代謝機構が、がん悪性化 (増殖、転移及び抗がん剤耐性など) と密接に関係していることが報告されているが、EMTにおけるその役割は十分に理解されていない。そこで本研究では、がんの EMT における代謝制御機構の解明及び、治療標的分子の探索を行うことを目的としている。これまでに、メタボローム・トランスクリプトームを組み合わせた多層的オミックス解析によって、EMT で変化する代謝経路 (代謝物質及び代謝関連遺伝子) を複数見出している。次に、EMT による代謝変化が、がんの悪性化に関与するか検討しようと考えた。具体的には、代謝関連遺伝子の発現を抑制した時に、EMT で誘導されるがん悪性化の指標である移動能と抗がん剤耐性が抑制されるのか調べる。上記の実験に向け、EMT を誘導した培養細胞で、移動能と抗がん剤耐性が亢進するか確認を行った。肺がん上皮細胞 HCC827 細胞に、TGF- $\beta$  を添加し EMT を誘導すると、細胞の移動能が有意に増加した (図 1, A)。また、TGF- $\beta$  添加群は、抗がん剤である Erlotinib に対して耐性を獲得していることがわかった (図 1, B)。今後は、今回確立した実験系を用いて、代謝関連遺伝子を抑制することによる影響を評価する。代謝を抑制することで EMT 誘導性のがん悪性化を抑制することが明らかになれば、EMT の代謝を標的とした、がん治療法の開発につながることを期待される。

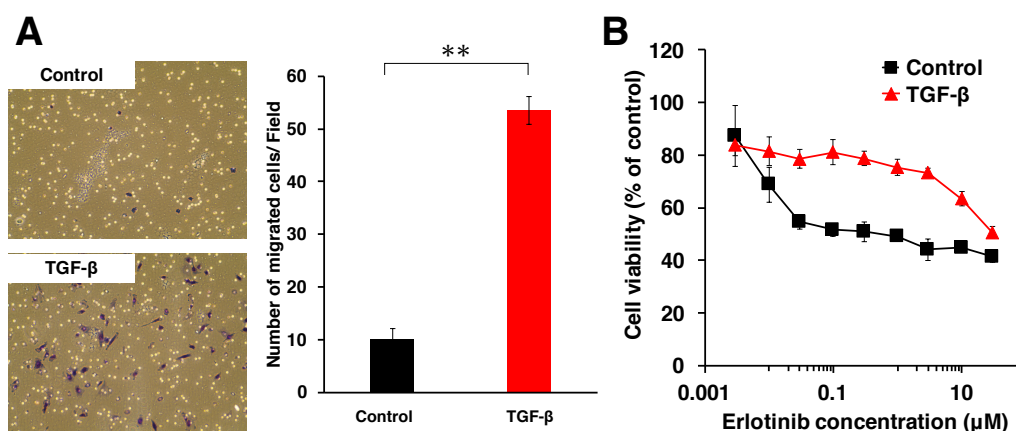


図 1: HCC827 細胞における TGF- $\beta$  誘導性の EMT による移動能の亢進及び、抗がん剤耐性獲得

(A) TGF- $\beta$  刺激による細胞の移動能。顕微鏡写真は、移動してきた細胞 (紫で染色) を示す。棒グラフは左の顕微鏡写真に写る細胞の数を指標化しており、1 視野あたりの平均細胞数を示す。黒: 無刺激の HCC827 細胞。赤: TGF- $\beta$  刺激で EMT 誘導した HCC827 細胞。実験は  $N = 3$  well で行い、1 well あたり 4 視野撮影。エラーバーは 3 回施行の標準偏差。\*は  $p < 0.05$  (B) Erlotinib による殺細胞効果。黒: 無刺激の HCC827 細胞。赤: TGF- $\beta$  刺激で EMT 誘導した HCC827 細胞。実験は  $N = 4$  well で行い、エラーバーは 4 回施行の標準偏差。

※国際論文誌投稿前のため、本研究に関する詳細な図表の報告を控えさせていただきます。

## 謝辞

森泰吉郎記念研究振興基金は学会、勉強会等への参加旅費等に使用させていただきました。また、メタボロームデータの解析・データ保存に必要な機器の購入費用としても使用致しました。ご支援に感謝申し上げます。ありがとうございました。