

空間離散モデルにより予後^{※1}不良肺腺がん亜型の 形態変化のメカニズムを明らかに ～肺腺がん治療への応用に期待～

【本件のポイント】

- 空間離散モデルを用いたシミュレーションにより、予後不良肺腺がん亜型の自己組織化に *ITGA11*^{※2} を中心とした細胞接着関連遺伝子群が関与していることを発見
- *ITGA11* の発現抑制により、予後不良型から予後の良い亜型への形態変化を確認
- 肺腺がんの新しい治療標的として細胞接着関連遺伝子群が有用であることを発見

1

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・木梨達雄）病理学講座査林君大学院生、松浦徹講師、葛幸治教授、インディアナ大学の James P. Sluka 研究員らの国際共同研究チームは、空間離散モデルによるシミュレーションを用いて予後不良肺腺がん亜型の自己組織化に *ITGA11* を中心とした細胞接着関連遺伝子群が関与し、これら遺伝子群の発現制御により、予後不良型から予後の良い亜型への形態変化が起こるということを明らかにしました。この結果により細胞接着関連遺伝子群が肺腺がんの新しい治療標的として有用であることが示唆されました。詳しい研究概要は次ページ以降の別添資料をご参照ください。

なお、本研究をまとめた論文が『iScience』（インパクトファクター：5.8）オンライン版に4月13日（土）付で掲載されました（発行版は5月17日付（日本時間同18日）掲載予定）。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

■ 書誌情報

掲 載 誌	iScience
論文タイトル	Morphological basis of the lung adenocarcinoma subtypes (https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109742)
筆 者	Linjun Zha ^{1,5} , Toru Matsu-ura ^{1,4,5,*} , James P Sluka ^{2,5} , Tomohiro Murakawa ³ , and Koji Tsuta ^{1,2,*} ¹ Department of Pathology, Kansai Medical University, Hirakata, Osaka 573-0033, Japan ² Biocomplexity Institute, Indiana University, Bloomington, IN 47405-7105, United States of America ³ Department of Thoracic Surgery, Kansai Medical University, Hirakata, Osaka 573-0033, Japan ⁴ Lead contact ⁵ These authors contributed equally. ⁶ Senior author *Correspondence

別 添 資 料

<本研究の背景>

肺がんのおよそ半数は肺腺がんであると知られており、病理形態学的特徴から、乳頭型、微小乳頭型、充実型、腺房型、肺胞置換型の5つの主なサブタイプ（亜型）に区分されています。肺腺がんの医学的特徴、患者予後、治療反応性などはサブタイプごとに異なっていることが知られていますが、これらのサブタイプがどのような原因で生じるのか明らかになっていませんでした。また、これまでの研究での遺伝子変異や遺伝子発現などを元にしたタイプ分類は、5つのサブタイプとは一致しないことが知られています。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

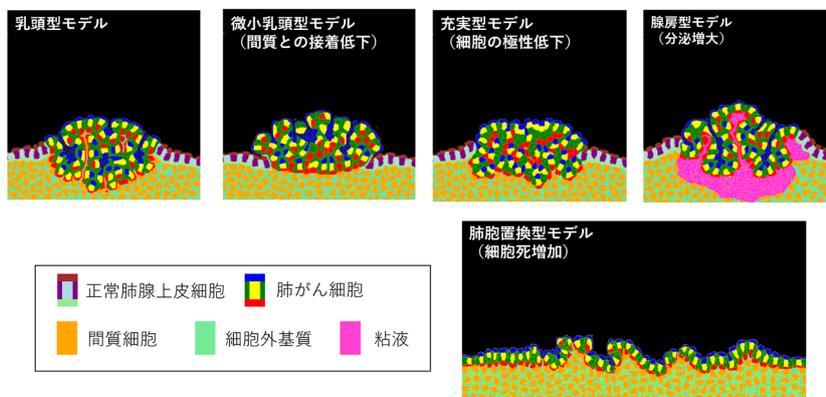
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

<本研究の概要>

研究グループはがん細胞集団の自己組織化に着目し、自己組織化において重要な要因を調べるために、Cellular Potts Model (CPM) を用いたシミュレーションを行いました。CPM は細胞の形態を格子の集合で表現する空間離散モデルであり、複雑な細胞形態及び、細胞間の相互作用、それらによって引き起こされる自己組織化を表現することができます。研究グループは CPM により、肺腺がんの 5 つのサブタイプの形態的特徴を再現し、患者検体の免疫染色の結果との対比から、肺胞置換型は細胞死、腺房型は分泌、微小乳頭型は間質との接着低下、充実型は極性の低下が形態的特徴に関わっていることを見出しました (図 1)。

図 1 空間離散モデルによる 5 つの肺腺がん亜型の再現とその条件



肺胞置換型、腺房型、乳頭型は比較的予後の良いサブタイプであり、CPM においても、正常の肺上皮細胞と特性を変更することなく形態を再現することができました。予後不良の傾向がある微小乳頭型と充実型について乳頭型と遺伝子発現を比較すると、細胞接着や細胞極性に関係のある細胞膜に発現する接着関連遺伝子群の発現が変化していることが明らかになりました。

さらに、研究グループは、これらサブタイプ特異的接着関連遺伝子群の発現は、がんのドライバー遺伝子^{*3} 変異と関係しており、また患者予後に関わっていることを発見しました。また株化された肺腺がん細胞である PC9 細胞^{*4} において、これらの遺伝子の一つである *ITGA11* をノックダウン^{*5} し、3次元培養を行うと、細胞は球状の集合体を形成しました。シミュレーションとの比較から、ノックダウンしていない PC9 細胞ではその形態が予後不良型である充実型であったのに対して *ITGA11* ノックダウン PC9 細胞は、集合体の形態が予後の良い型である乳頭型に変化しています (図 2)。この結果から、これら遺伝子のがん組織の自己組織化に関わり、肺腺がんの予後を制御する機構の一つとして働いていることを証明できました。

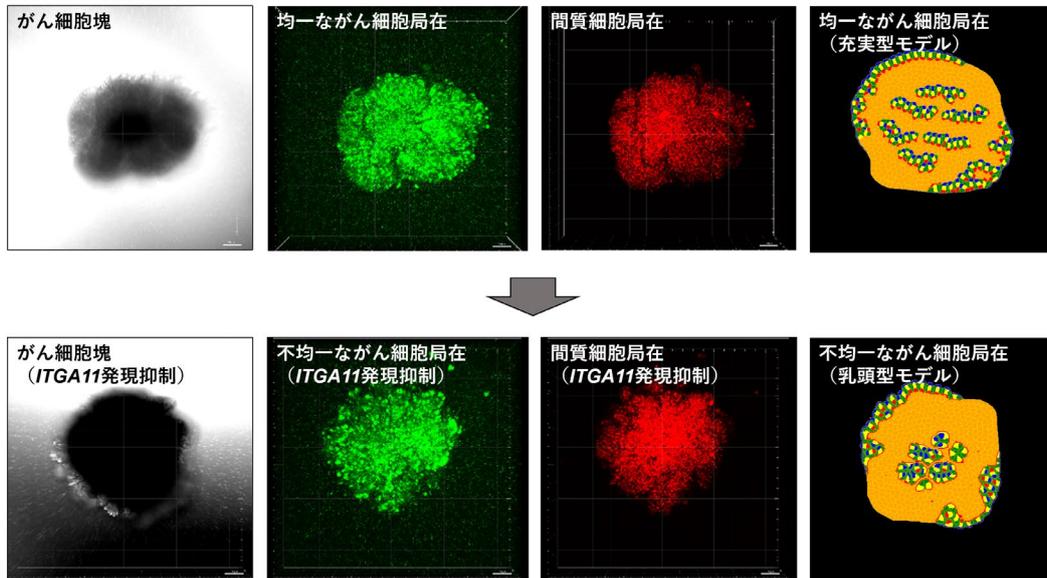
【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (佐脇・林)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

図2 *ITGA11* 発現抑制による予後不良型から比較的予後の良い型への組織型変化



<本研究の成果>

がん化は多段階の遺伝子変異により引き起こされると考えられており、その連鎖反応により、接着関連遺伝子の発現が変化し、肺腺がんは悪性度の高いサブタイプへと移行することが示唆されました (図3)。またこれら接着関連遺伝子は、最終的な細胞特性変化の要因の一部として働き、予後に影響を与えることから、今後の治療ターゲットとして有効であると考えられ、肺腺がんの新しい治療法への応用が期待されます。

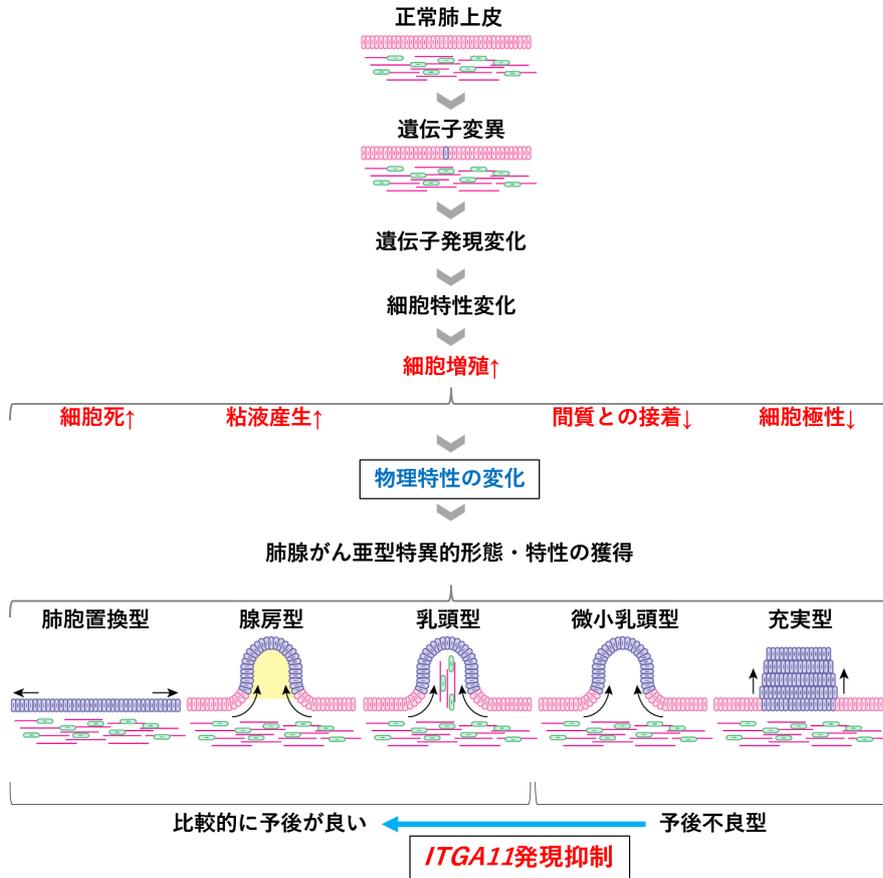
【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (佐脇・林)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

図3 本研究における発見



【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE

用語解説

- ※1 **予後** 病気や治療などの医学的な見通し
- ※2 **ITGA11** 細胞接着に関わるインテグリン遺伝子の一つ。
- ※3 **がんドライバー遺伝子** がんの発生や進行に直接的な役割を果たす遺伝子。
- ※4 **PC9細胞** 肺腺がんの培養細胞
- ※5 **ノックダウン** 標的遺伝子の発現を一時的に抑制すること。

<本件研究に関するお問合せ先>

学校法人関西医科大学

医学部病理学講座 講師

松浦 徹

大阪府枚方市新町 2-5-1

TEL：072-804-0101（代表）

E-mail：matsutor@hirakata.kmu.ac.jp

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp