

●ファイザーフェローシップ報告

スウェーデン・カロリンスカ研究所への留学報告

齋藤 朗

はじめに

私は2008年5月より約1年8ヶ月、ファイザーフェローシップの助成を受け、スウェーデン・カロリンスカ研究所のArne Östman教授の研究室においてポストドクとして勤務しました。栄誉ある奨学金をいただいてこのような研究活動に従事する機会を受け、大変光栄に思います。

研究の概要

カロリンスカ研究所はノーベル生理学・医学賞の選考委員会があることでも知られ、緑にあふれた広大な敷地内に、病院と研究所を構成する建物が散在しています。研究室はカロリンスカ病院の敷地にあるCCK (Cancer Center Karolinska) と呼ばれる建物内にあります。ポストドク4名と大学院生5名からなり、教室員の半数が外国人という国際色豊かな研究室です。

ホスト先のÖstman研究室では、①PDGFをはじめとするチロシンキナーゼ型受容体シグナルや脱リン酸化酵素の活性が、低酸素や酸化ストレスによって調節されるメカニズムの解析、および②癌の進展における癌間質の機能解析を主なテーマとして研究活動を行っています。私は②に関連して、肺癌の進展における線維芽細胞の役割について研究を行いました。癌間質は線維芽細胞、炎症細胞、腫瘍血管、さらに細胞外基質によって構成されます。癌間質の構造は癌細胞によって積極的に構築され、さまざまな側面から癌の進展(増殖・生存・浸潤・転移)を促進させることが知られています。癌間質を正常化することができれば、間接的に癌の進展を抑制することが可能と考えられています。線維芽細胞は癌間質の主要な構成細胞であり、CAF (cancer-associated fibroblast) と称されますが、癌治療の新たな標的として注目を集めています。

私は東京大学医学系研究科・分子病理学講座(宮園浩

平教授)の下で、マウスES細胞の自己複製におけるTGF- β ファミリー分子の役割について研究を行い、学位を取得しました¹⁾。

次に私が研究対象としたのは上皮間葉転換(epithelial-mesenchymal transition: EMT)です。EMTとは、上皮細胞が間葉系細胞の形質を獲得する現象であり、組織の線維化や癌細胞の悪性化に関与することが注目を浴びています。そして肺の上皮組織の発生において重要な転写因子TTF-1に着目し、この分子を間葉系細胞の形質を獲得した肺癌細胞に導入することにより、上皮の形質が再獲得され、TGF- β によって誘導されるEMTが抑制されることを見いだしました²⁾。

スウェーデンでは上記のような研究経験を生かし、肺癌におけるCAFを研究対象として、さまざまなモデルを用いて検証しました。肺の器官形成、たとえばbranching morphogenesisの過程において、上皮細胞と間葉系細胞の密接な相互作用が重要であると考えられています。転写因子FoxF1は肺の間葉系細胞の分化・機能に必須の因子と考えられており、Hedgehogシグナルの標的遺伝子であることも近年明らかとなっています。

線維芽細胞にFoxF1を導入すると、筋線維芽細胞への形質変化が生じ、HGFやFGF-2などの増殖因子の発現が上昇し、さらにコラーゲン収縮能や肺癌細胞の遊走促進効果が上昇しました。他方で、FoxF1をノックダウンした肺線維芽細胞や、FoxF1ノックアウトマウス由来の肺線維芽細胞では、HGFやFGF-2などの増殖因子、あるいはPDGFR- α の発現が低下しており、さらにコラーゲン収縮能や肺癌細胞の遊走促進効果が低下しました。肺癌細胞と線維芽細胞を混合移植する腫瘍形成モデルにおいて、線維芽細胞におけるFoxF1の発現が増加(あるいは減少)することにより、腫瘍形成も促進(あるいは抑制)されることが明らかとなりました。さらにヒト肺癌切除検体において線維芽細胞にFoxF1が発現していることが確認され、Hedgehogシグナルの活性化とFoxF1の発現が関連していることも明らかとなりました。以上の結果から、肺の器官形成に関与する転写因子FoxF1が、CAFにおいても発現しており、肺癌の進展において重要な役割を担うことが明らかとなりました³⁾。

連絡先: 齋藤 朗

〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

東京大学保健・健康推進本部

(E-mail: asaitou-tky@umin.ac.jp)

スウェーデンの研究事情

最後に、私の見聞したスウェーデンの研究事情について報告いたします。まず多様な国籍・人種の研究者が勤務しており、国際性の高い環境であった点は特筆すべきです。そして大学院生も研究者として給与を得て、精神的にも自立していると感じました。男女共同参画も徹底しており、夫婦共働きで家事や子育てを分担するのは当然と考えられています。そのためかスウェーデン人のほとんどは時間外労働を極力避け、1ヶ月以上の夏休みは家族と共に過ごします。一人あたりの労働時間は日本と比較して極端に少ないのに、研究の生産性や国際競争力を高く維持していることが当初は疑問でしたが、垣根を越えて協力しあうシステムを柔軟に構築する国民性に触れながら、その秘訣が垣間みえた気がしました。そしてスウェーデン人に対する敬意を深めた次第です。

謝辞：この場を借りて、敬愛する Arne、喜怒哀楽を共にし

た同僚や友人、そして支えてくれた家族に、感謝の気持ちを伝えたいと思います。そしてファイザーフェロースhipを通じて、貴重な留学の機会をサポートしてくださったことを、深くお礼申し上げます。

引用文献

- 1) Ogawa K, et al. Activin-Nodal signaling is involved in propagation of mouse embryonic stem cells. *J Cell Sci* 2007; 120: 55-65.
- 2) Saito RA, et al. Thyroid transcription factor-1 inhibits transforming growth factor-beta-mediated epithelial-to-mesenchymal transition in lung adenocarcinoma cells. *Cancer Res* 2009; 69: 2783-91.
- 3) Saito RA, et al. Forkhead box F1 regulates tumor-promoting properties of cancer-associated fibroblasts in lung cancer. *Cancer Res* 2010; 70: 2644-54.