

# 皮膚がん発症の新たな メカニズムを解明

和歌山県立医科大学法医学講座 石田裕子, 近藤稔和

和歌山県立医科大学皮膚科学講座 山本有紀

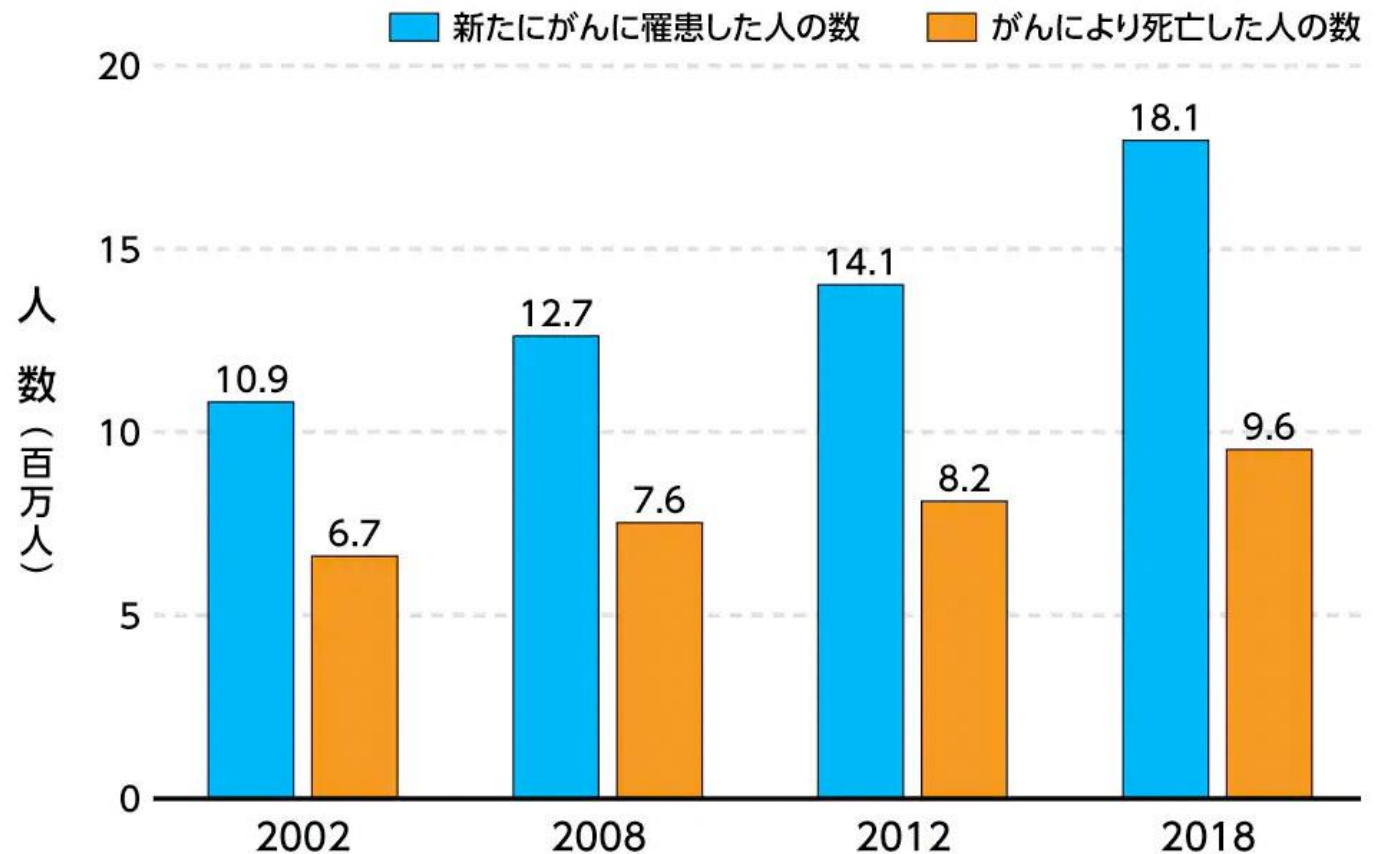
高槻赤十字病院 古川福実

金沢大学がん進展制御研究所 向田直史

# 世界的にがんの罹患者数、死亡者数は増加している



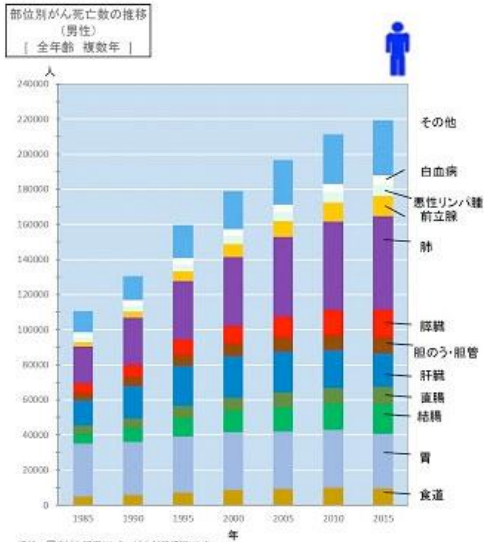
## 世界におけるがん患者数の推移



# 日本のがん統計

2018年にがんで死亡した人は373,584人（男性218,625人，女性154,959人）。

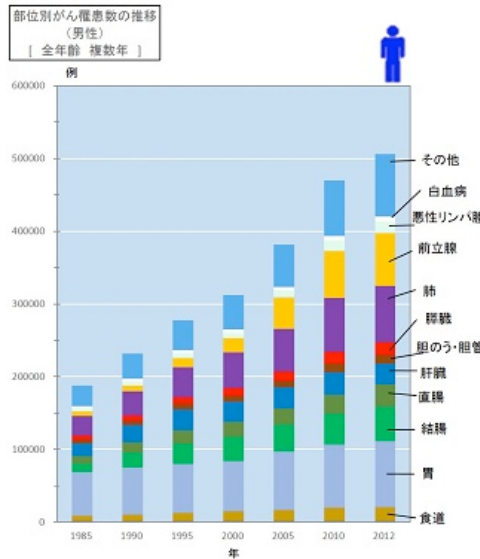
2016年に新たに診断されたがんは995,131例（男性566,574人，女性428,499人）。



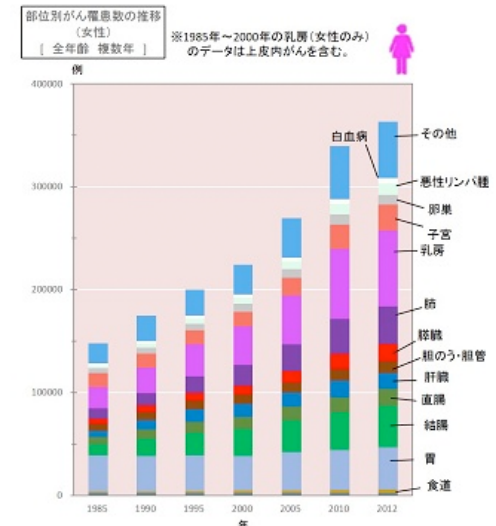
資料: 国立がん研究センターがん情報提供センター  
Source: Center for Cancer Control and Information Services,  
National Cancer Center, Japan



資料: 国立がん研究センターがん情報提供センター  
Source: Center for Cancer Control and Information Services,  
National Cancer Center, Japan



資料: 国立がん研究センターがん情報提供センター  
Source: Center for Cancer Control and Information Services,  
National Cancer Center, Japan



資料: 国立がん研究センターがん情報提供センター  
Source: Center for Cancer Control and Information Services,  
National Cancer Center, Japan

# 部位別のがん罹患率（1年間に人口10万人あたり何例ががんと診断されるか）

部位別がん罹患率  
(全年齢)  
[男性 2016年]

人口10万人対



資料： 国立がん研究センターがん対策情報センター  
Source: Center for Cancer Control and Information Services,  
National Cancer Center, Japan

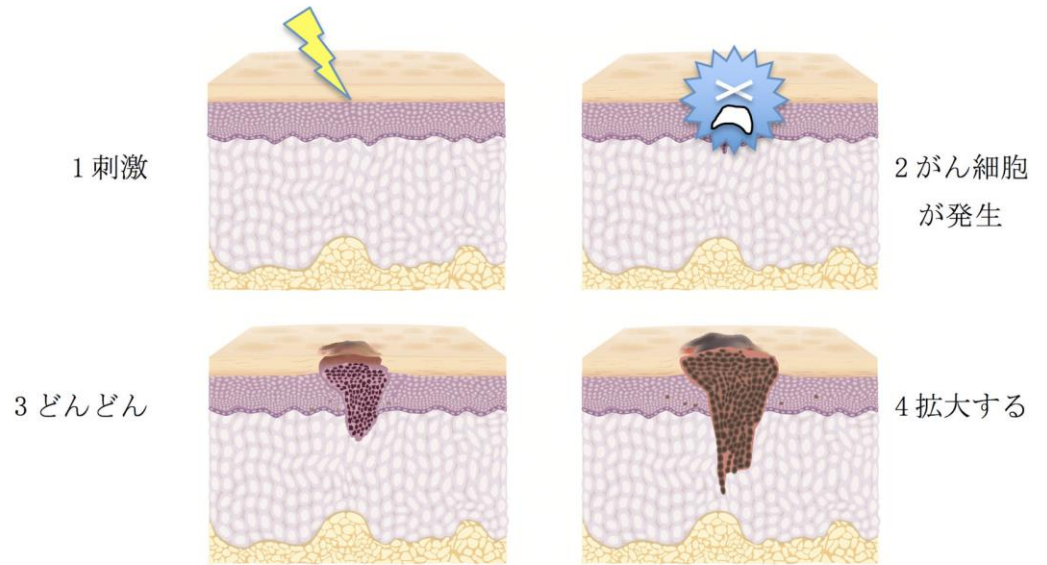
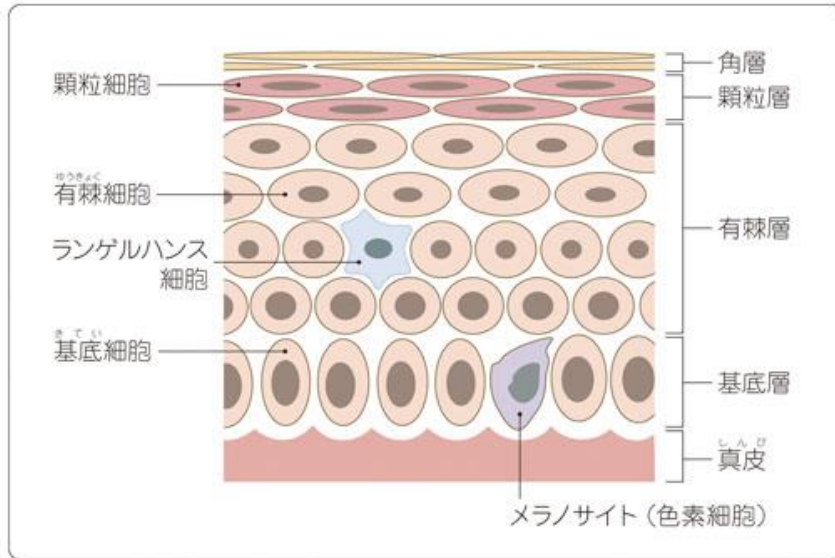
部位別がん罹患率  
(全年齢)  
[女性 2016年]

人口10万人対



資料： 国立がん研究センターがん対策情報センター  
Source: Center for Cancer Control and Information Services,  
National Cancer Center, Japan

# 皮膚がんとは？



**有棘細胞**：表皮を構成する細胞.

**基底細胞**：表皮の下層に存在する細胞.

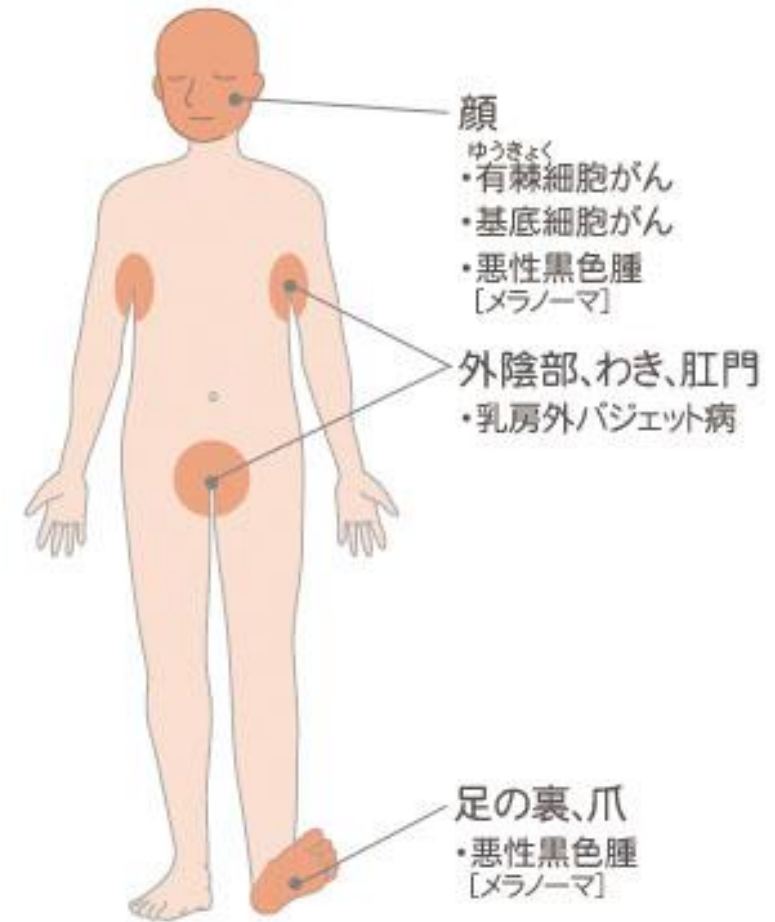
**メラニン形成細胞**：表皮の下部に存在し，メラニンを作る細胞。メラニンは皮膚の色の素となる色素です。皮膚が日光に曝されると，メラニン形成細胞で作られる色素の量が増え，皮膚の色が濃くなります。

**長期間の紫外線曝露，ウイルス感染，慢性刺激（ヤケドや怪我や放射線治療など），これらで傷ついた細胞の修復が追いつかずにある時突然に発症するのが「がん」です。**

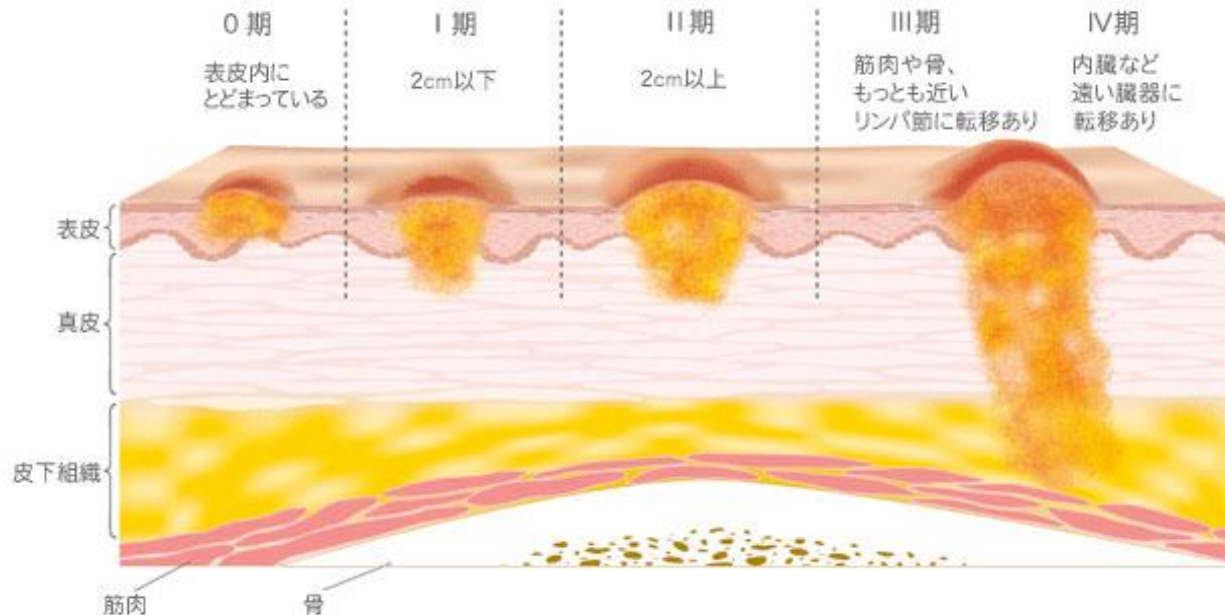


# どんなタイプの皮膚がんがあるのか？

有棘細胞がん	表皮に発生し、紫外線が強く関与すると考えられている。
基底細胞がん	表皮に発生し、紫外線が強く関与すると考えられているが、転移することは少ない。
悪性黒色腫 (メラノーマ)	メラニン色素をつくり出す細胞から発生し、転移しやすい。
乳房外パジェット病	乳房以外の部位で、アポクリン腺由来。高齢者に多い。



# 皮膚がんはどのように進行するのか？



進行度  
(ステージ)

0期	がん細胞は表皮内にとどまっている。
1期	がんは2cm以下の大きさ、真皮または皮下組織までにとどまっている。
2期	がんは2cmを超える大きさ、真皮または皮下組織までにとどまっている。
3期	皮下組織を超え、筋肉や骨などに広がる、またはがんから最も近いリンパ節に転移あり。
4期	内臓など遠い臓器に転移あり。

# 皮膚がんの治療法と問題点

## ◆手術療法

手術では、がんの取り残しによる再発がないように、皮膚がんの部分より広い範囲を取り除きます。取り除く範囲が広くて縫い縮めることができないときには、植皮が行われることがあります。手術後は、一般的に痛みがあったり、傷口が開いて出血や感染などの合併症を引き起こすことがあるため、注意深い観察が必要です。

## ◆薬物療法（抗がん剤を用いた治療）

抗がん剤を点滴したり服用して、皮膚がんの細胞を破壊する治療です。皮膚がんを小さくすることで、手術で取り除く範囲を小さくしたり、皮膚がんの再発や転移を予防する目的で行われます。しかし、抗がん剤は正常な細胞に影響をあたえることもあり、さまざまな副作用がみられることがあります。

## ◆放射線療法

放射線を皮膚がんにあて、がん細胞を破壊して、皮膚がんを小さくしたり、再発や転移を予防するために行う治療です。放射線療法は、有棘細胞がんに対しては、手術と同じくらい効果的だとされていますが、悪性黒色腫に対しては、効果が現れにくいといわれています。この治療では、放射線をあてた部位の皮膚が炎症を起こしたり、疲れやすくなる、などの副作用が起きることがあります。



# 皮膚がんにかかりやすい人は？



自然の日光や人口の太陽光に長時間曝されること。

色白。

皮膚がんの家族歴があること。

皮膚の炎症が長期にわたって続いていること。

免疫系の機能が弱っていること。

# ケモカインとは？

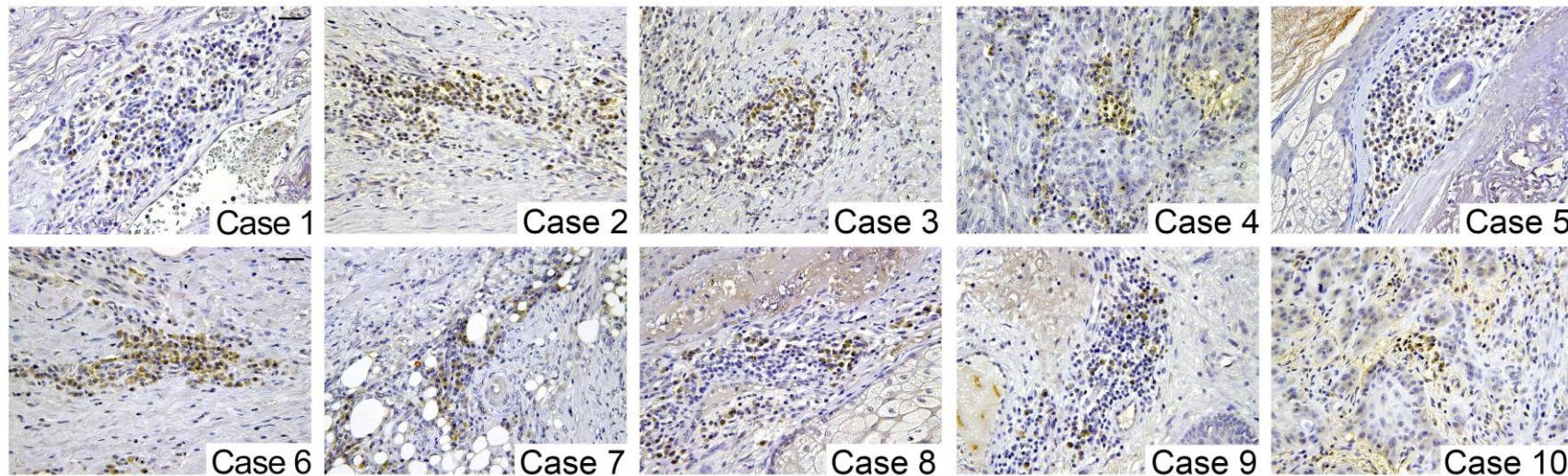
- ケモカインは細胞の遊走を主な作用とするタンパク質の一群である。
- 炎症，免疫応答などで重要な役割を果たしている。
- 炎症性および感染性疾患において重要な役割を果たす。



# ヒト皮膚がんにおけるケモカイン系の発現亢進

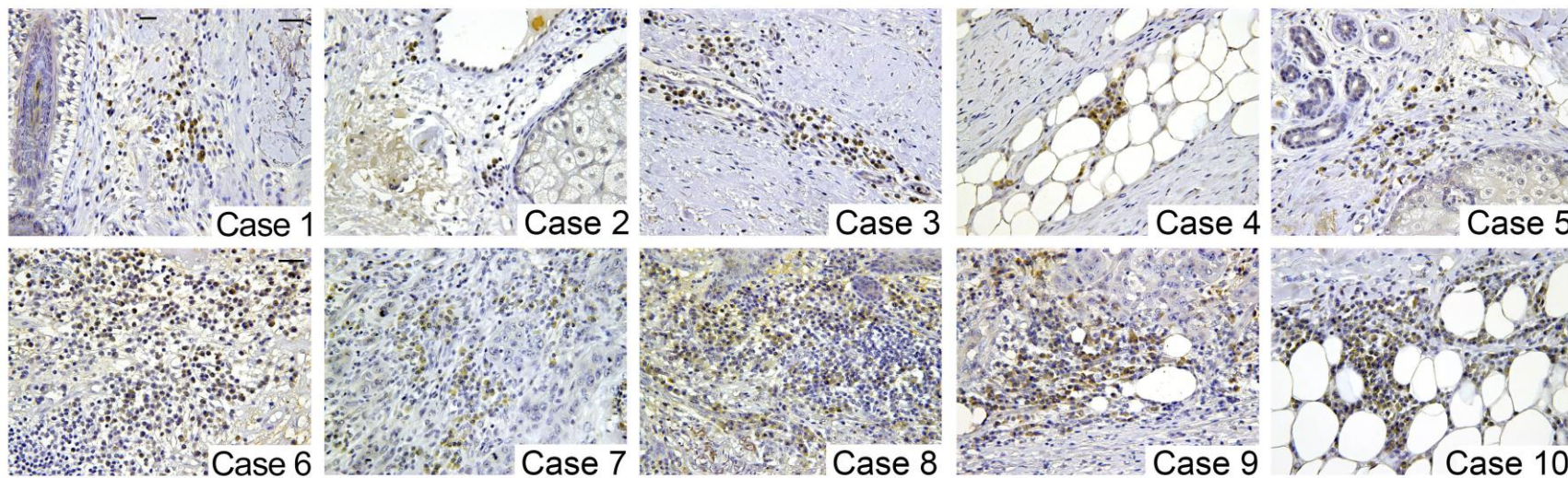
CX3CL1

基底細胞がん 扁平上皮がん



CX3CR1

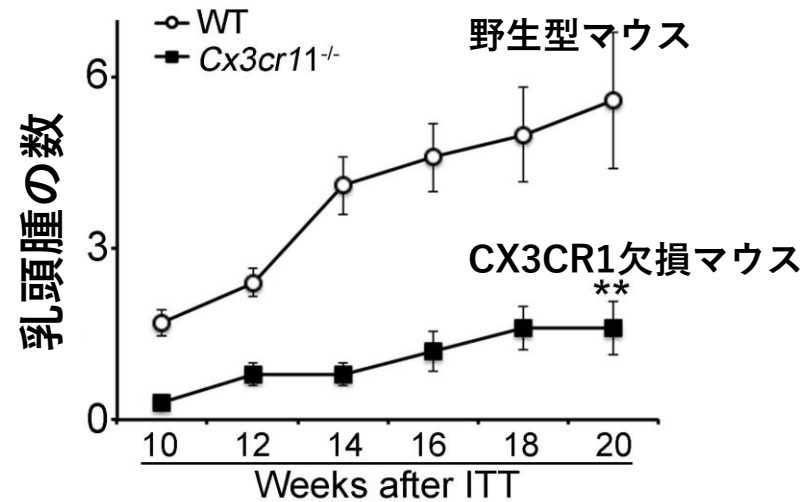
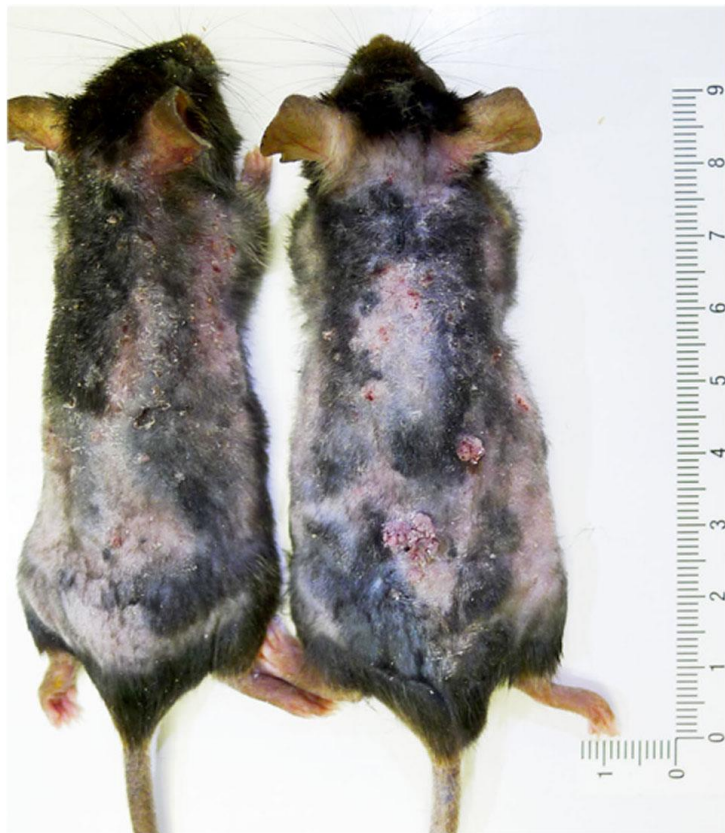
基底細胞がん 扁平上皮がん



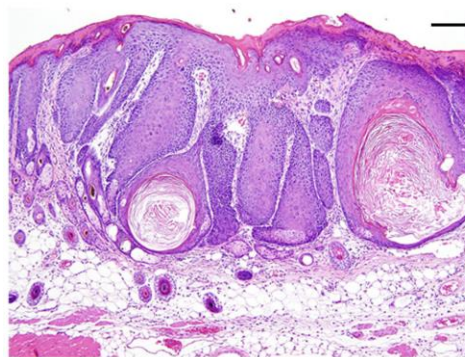


# ケモカイン受容体(CX3CR1)が欠損していると皮膚がんが減弱する

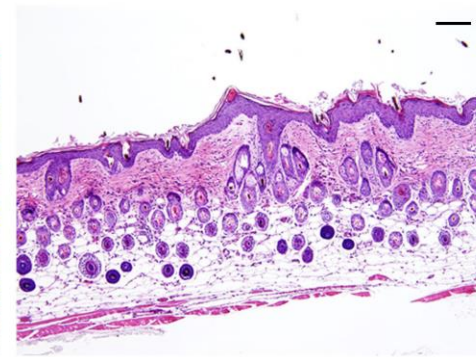
CX3CR1欠損マウス      野生型マウス



野生型マウス



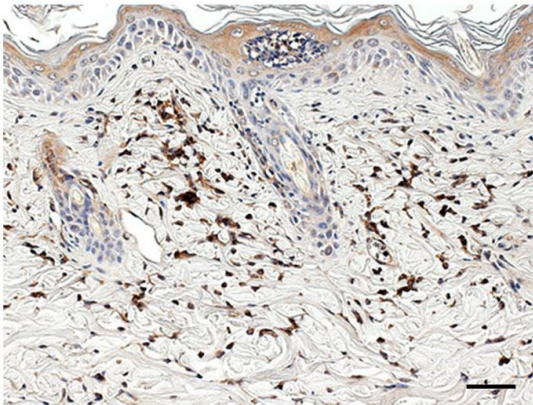
CX3CR1欠損マウス



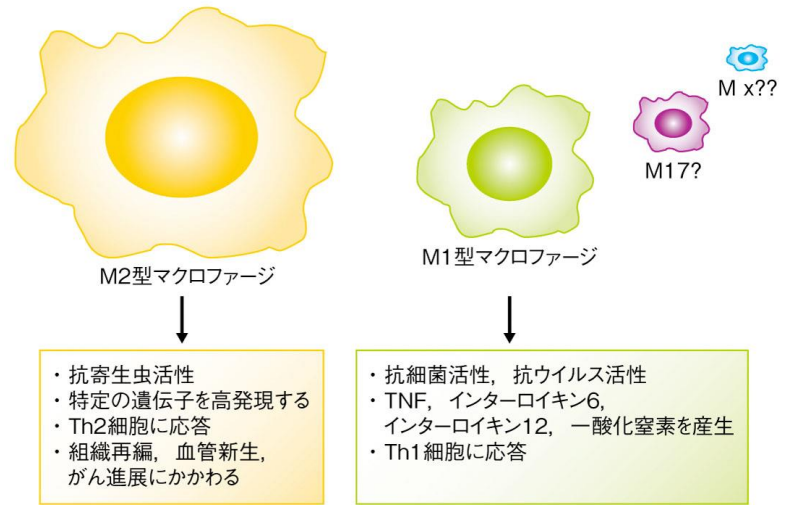
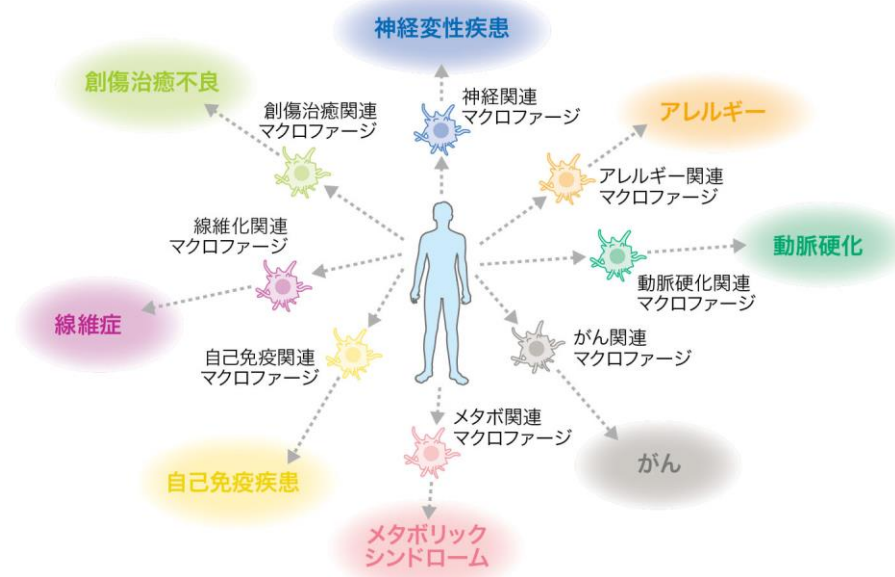
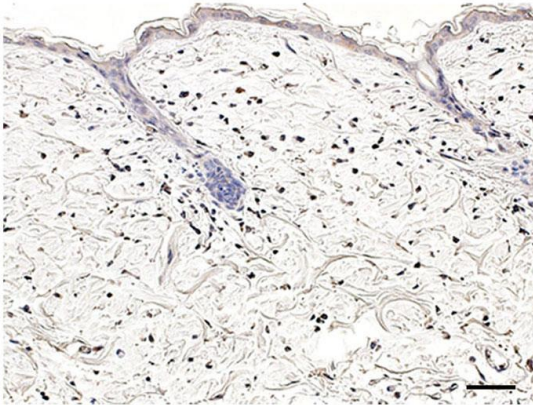
# ケモカイン受容体(CX3CR1)が欠損していると M2マクロファージの集積が減少する

マクロファージ

野生型マウス

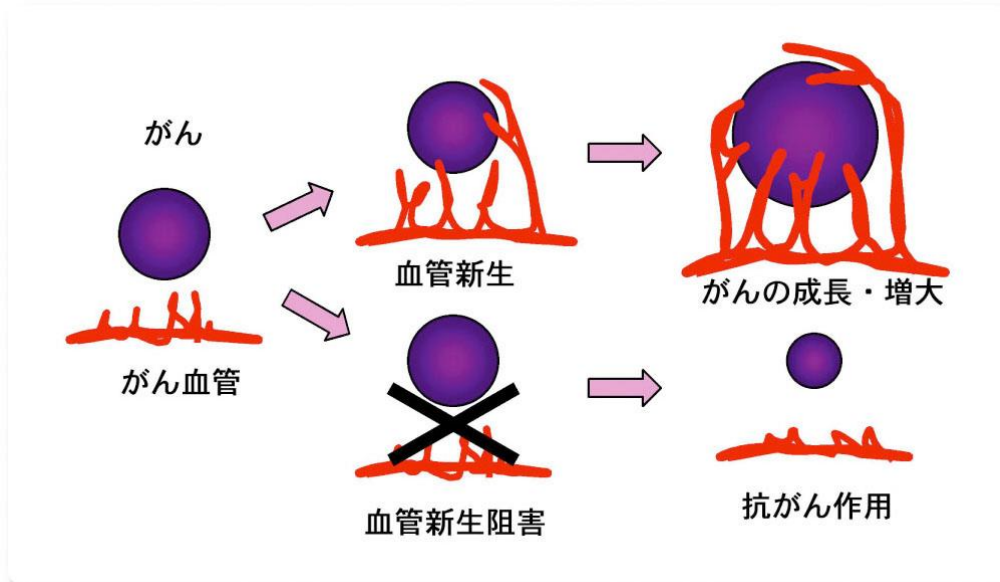


CX3CR1欠損マウス





# ケモカイン受容体(CX3CR1)が欠損していると 血管新生が減少する

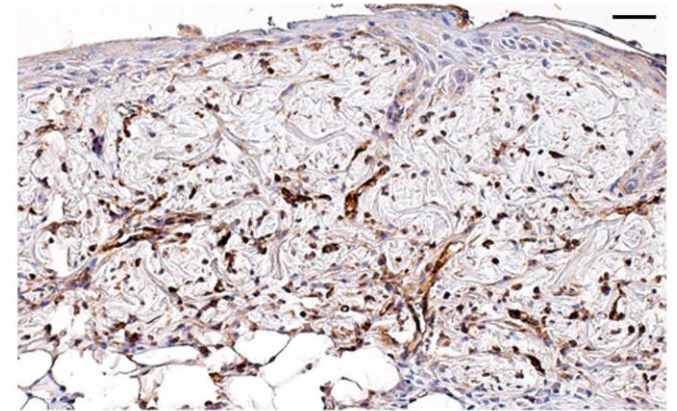


がんは増殖するために、  
新しい血管が必要となる。

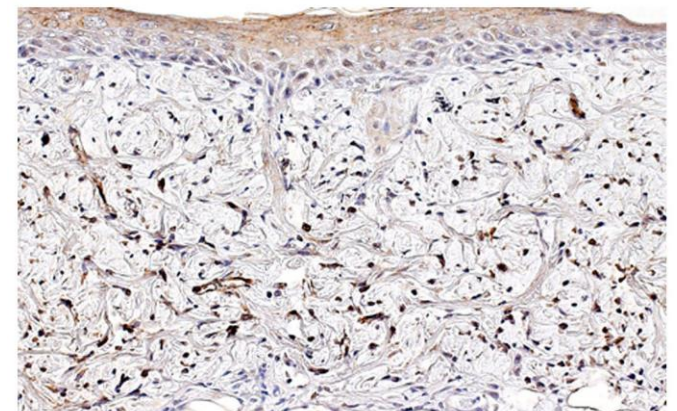
**血管新生**

血管新生

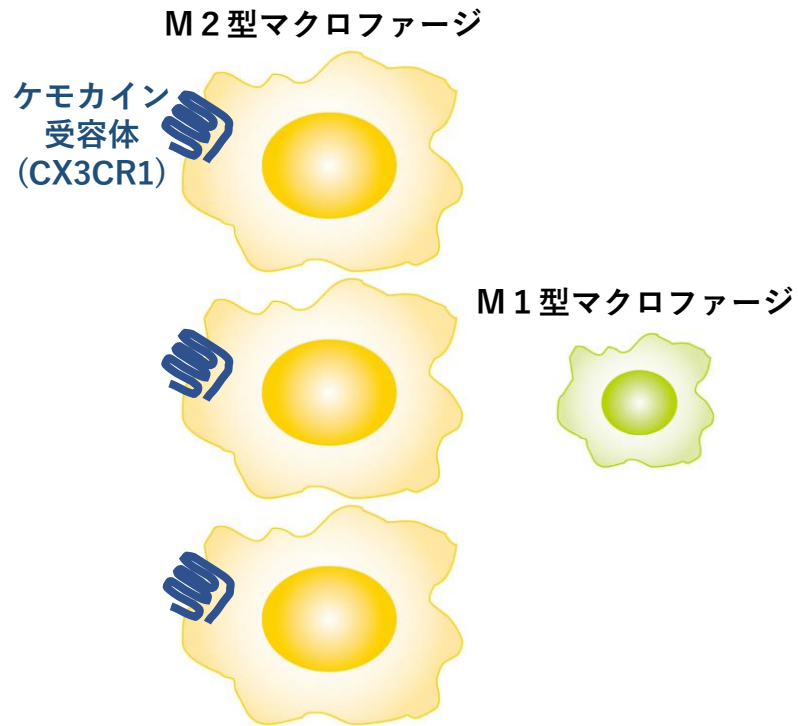
野生型マウス



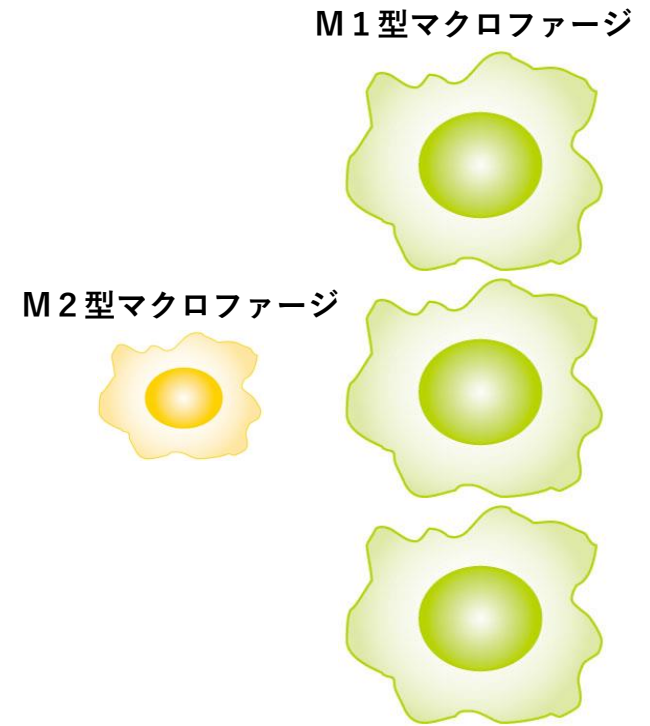
CX3CR1欠損マウス



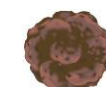
## 野生型マウス



## CX3CR1欠損マウス



皮膚がん増悪



# まとめ

- ◆ケモカイン系(CX3CL1-CX3CR1)は、皮膚がんの病変部にM2マクロファージを引き寄せ、炎症反応を増強させる。
- ◆ケモカイン系(CX3CL1-CX3CR1)は、皮膚がんの病変部での血管新生を亢進させる。



**皮膚がん増悪**

**ケモカイン系(CX3CL1-CX3CR1)を  
標的とした、皮膚がんの新規薬剤開発**

本研究成果は、米国研究皮膚科学会の学術雑誌  
**Journal of Investigative Dermatology**に掲載予定

**Pivotal involvement of the CX3CL1-CX3CR1 axis for  
the recruitment of M2 tumor-associated  
macrophages in skin carcinogenesis**

Yuko Ishida, Yumi Kuninaka, Yuki Yamamoto, Mizuho Nosaka, Akihiko Kimura,  
Fukumi Furukawa, Naofumi Mukaida, and Toshikazu Kondo

J Invest Dermatol. 2020 Mar 13. pii: S0022-202X(20)31195-7.  
doi: 10.1016/j.jid.2020.02.023. [Epub ahead of print]

オンラインにて閲覧可能

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X20311957?via%3Dihub>

# 謝辞

和歌山県立医科大学法医学講座  
國中由美，野坂みずほ，木村章彦，近藤稔和

和歌山県立医科大学皮膚科学講座

高槻赤十字病院  
院長 古川福実

金沢大学がん進展制御研究所  
教授 向田直史