

医学系研究科・伊藤剛先生による「がん間質の進展に関する研究」が **Molecular Oncology** 誌に受理されました

伊藤剛先生(分子生化学講座・助教)の研究成果が欧州の科学ジャーナル **Molecular Oncology** 誌 (インパクトファクター: 6.603) に 2021 年 8 月 11 日付で受理されました。伊藤先生は筆頭著者、同講座の田中正光教授は責任著者として研究に取り組みました。

癌細胞が正常な間質細胞を刺激することで腫瘍を促進する事は広く知られていますが、本研究では、癌細胞を介さない新たな間質細胞間での腫瘍進展メカニズムを提唱しました。

近年、癌細胞が周囲の間質細胞と連携することで癌浸潤や増殖を高めるメカニズムが注目されています。癌細胞により教育(刺激)された間質線維芽細胞は CAF (癌関連線維芽細胞) と呼ばれ、その癌悪性化に関する役割はがんの間質における研究の中核を担っています。

本研究では CAF が実は正常な線維芽細胞を教育し、癌進展に貢献する異質な線維芽細胞 (CEF) を産生するという予想外のメカニズムを見つけました。CAF の培養上清により正常な線維芽細胞を培養したとき、正常細胞の遺伝子発現パターンが大規模に変化することがわかりました。CAF 教育後のこの線維芽細胞を CEF (**CAF-educated fibroblasts**) と命名して、その性質を調べた結果、炎症性サイトカインや CEF 特異的な発現分子 (アスポリン、キヌレニン、PAPP-A) によって従来の CAF とは異なる癌進展メカニズムを持っていることを明らかにしました。さらに、CEF が正常な線維芽細胞を教育して新たな CEF を生み出すことを見つけました。この特徴をもつ CEF は培養状態だけではなく、マウス生体内でも再現され、この現象は間質での CEF 領域の拡大につながり、その結果として CEF による広範囲への癌細胞の牽引が可能となることが想定されました。

本研究で見つけた癌進展メカニズムは、線維芽細胞以外の間質細胞の間でも起こる汎用な機構の可能性があり、がん研究の中でも発展性の高い成果といえます。CEF の存在は、がんの予後と結び付くことが想定され、特定した CEF マーカー分子はがん間質の悪性度を測るバイオマーカーとして期待されます。

本研究は、本学の器官病態学講座、大阪市立大学、国立がん研究センターとの共同研究として行われました。

【論文題目】

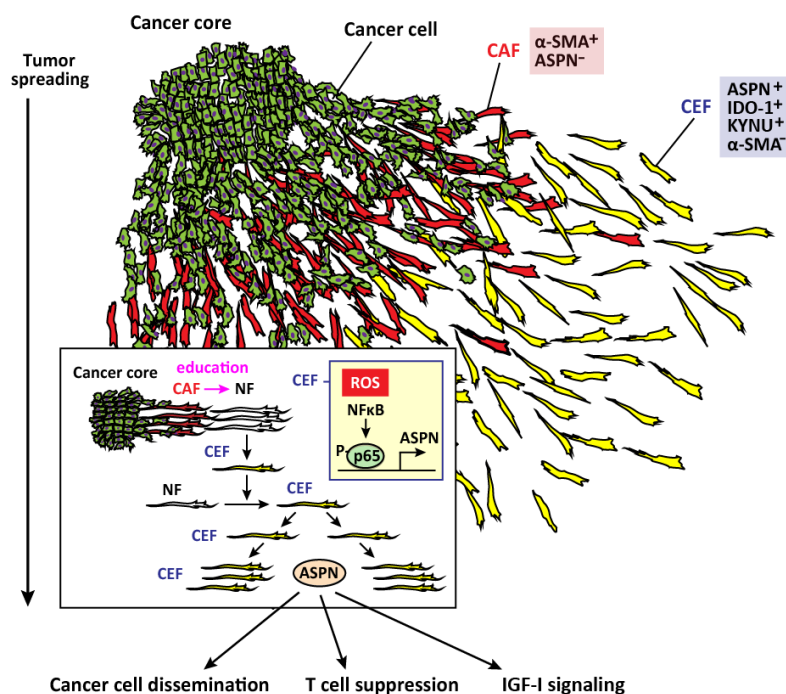
Cancer-associated fibroblasts educate normal fibroblasts to facilitate cancer cell spreading and T cell suppression.

伊藤剛¹、高金くらら¹、福士由真^{1,2}、栗山正¹、馬越通信³、後藤明輝³、柳原五吉⁴、八代正和⁵、田中正光¹

¹秋田大学大学院医学系研究科・分子生化学講座、²秋田大学大学院理工学研究科・生物機能分子合成化学研究室、³秋田大学大学院医学系研究科・器官病態学講座、⁴大阪市立大学大学院医学系研究科・老年医科学講座、⁵国立がん研究センター・先端医療開発センター

A. CEF の癌細胞に与える影響

CAF により刺激された正常な線維芽細胞が癌播種に働く異質な細胞へ変化することを見つけ、CEF と名付けた。CEF では活性酸素種 (ROS) の産生が活性化し、炎症性サイトカインと ASPN (アスパリン) の分泌が再プログラミングされていた。CEF において ASPN は IDO-1、KYNU (キヌレニナーゼ)、PAPP-A の発現を誘導し、癌細胞の播種、CD8⁺ T 細胞の致死障害の誘導、癌細胞での IGF-I シグナル伝達の活性化に働くことがわかった。



B. ヒト胃癌組織における CEF の分布

抗 ASPN、抗 α -SMA、抗 cytokeratin19 によるヒト胃癌検体の免疫組織染色。胃癌組織において、 α -SMA⁺ である CAF は癌中心領域に存在し、ASPN^{high} / IDO-1^{high} / KYNU^{high} / α -SMA⁻ の線維芽細胞 CEF は、より遠位の領域に認められ、癌を外へ広げる足場となっている事が想定された。点線：(I) 癌細胞と CAF 領域および (II) CEF 領域との境界。スケールバー：500 μ m。SM：粘膜下層。MP：筋層。

