

課題番号 17

## CAF と協調した癌圧排性浸潤を促進させる 細胞増殖についての研究

[1] 組織

代表者：伊藤 剛  
(秋田大学大学院医学系研究科)  
対応者：田中 耕三  
(東北大学加齢医学研究所)  
分担者：田中 正光  
(秋田大学大学院医学系研究科)  
栗山 正  
(秋田大学大学院医学系研究科)

研究費：物件費 35 万 6 百円，旅費 4 万 9 千 4 百円

[2] 研究経過

癌浸潤は間質の癌関連線維芽細胞 (CAF) との相互作用により促進される。申請者は CAF による癌細胞増殖の制御が播種型と圧排性型の癌浸潤様式の選択にとって重要である一面を見つけた (Oncogene, in print)。本研究では癌細胞増殖と密接な関係を持つ染色体分配に注目し、染色体分配異常が CAF との協調した癌浸潤にどのような影響を与えるかについて明らかにしていく。

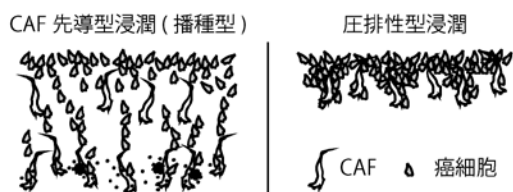
多核・巨核の癌細胞は分裂期に異常な染色体分配を繰り返しながら、やがてある頻度で単核の細胞へと戻る。申請者は多核・巨核の癌細胞と CAF との 3D ゲル浸潤アッセイを行った結果、CAF を足場とした CAF 依存性の癌浸潤 (圧排性浸潤を含む) が促進することを見つけた。異常な染色体分配の結果生じる遺伝的攪乱を原因とし、癌細胞の増殖異常もしくは CAF と癌細胞の相互作用が向上したために、癌浸潤の亢進が導かれてしまう可能性が考えられた。最終的な目標として、①染色体分配異常が癌浸潤を亢進する分子メカニズムについて検討する。②染色体分配異常による癌浸潤の促進が間質細胞との相互作用を高め、生体における癌病態形成に影響を与えるのか検討する。

以下、研究活動状況の概要を記す。

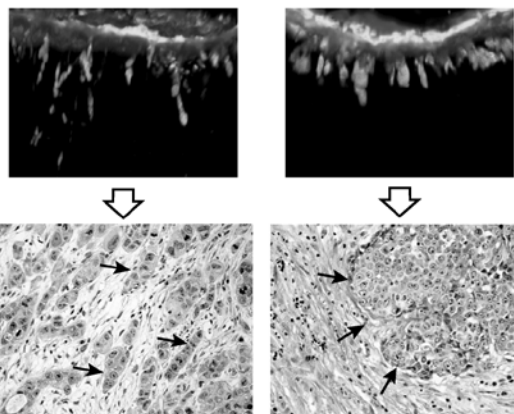
平成 28 年 4 月 7 日、6 月 30 日、12 月 8 日、平成 29 年 3 月 6 日、27 日 東北大学加齢医学研究所：

現在までの研究成果の報告ならびに今後の指針について 打ち合わせを行った。また、田中耕三教授とは e-mail により進捗状況について随時の打ち合わせを行ってきた。

浸潤様式について



3D ゲル浸潤アッセイによる癌浸潤観察



癌細胞の染色体分配異常が  
これら癌浸潤を亢進するかについて明らかにする。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

癌細胞での染色体分配異常が CAF と協調した癌浸潤を亢進させる可能性を示した。

多核・巨核細胞は染色体分配異常を伴う細胞分裂を繰り返す。微小管重合阻害剤ノコダゾール処理により巨核となった SAS (口腔扁平上皮癌細胞株) は大規模な染色体分配異常を示した。CAF と SAS 巨核細胞をゲル上にて共培養 (3D ゲル浸潤アッセイ) した結果、CAF はゲルへの浸潤を活性化させ、CAF を足場とした癌細胞の浸潤が亢進する様子が認められた (図 A)。現在、癌細胞と作用させた CAF における

mRNA 発現の遷移をマイクロアレイで探索し、その活性化を導く分子経路を特定する準備段階にある。

SAS 細胞のマウス皮下移植後に間質細胞周辺における SAS 細胞の細胞核を調べた。移植箇所に対してノコダゾール投与を継続した場合、多核・巨核の核を有する細胞の割合が増加した。また、薬剤投与により巨核化させた SAS 細胞をマウス皮下へと移植した結果、生体内での SAS 細胞の増殖能が認められ、多核や様々な大きさの核を有する SAS 細胞が観察された (図 B)。現在、癌細胞の染色体分配異常による癌の性質の遷移が癌細胞と CAF との連携を向上させることで、CAF と連動した癌転移を亢進させるのかについて調べている。

### (3-2) 波及効果と発展性など

近年、癌細胞と間質細胞が協調することにより、癌浸潤が促進され、より広範な腫瘍が引き起こされることがわかってきた。しかしながら、同浸潤機構およびその腫瘍形成への関係に対する知見はまだ少ない。申請者は癌細胞が間質の CAF と協調して播種型と圧排性型の癌浸潤を示すことを新たに見つけた。

本研究により、細胞増殖により進展する圧排性浸潤や CAF 先導型の癌浸潤が染色体分配異常による増殖異常により変遷する可能性が新たに見つかり、今後はこの癌浸潤促進に関連する分子経路について明らかにしていく計画である。

マウス生体を用いたアプローチを積極的に遂行し、細胞レベルの実験により得た分子情報とマウス生体での腫瘍病態形成との関わりを詳細にしておくため、癌もしくは CAF を標的とした医学実用的な癌抑制のターゲット因子や経路を提言できる可能性がある。本研究では胃癌や口腔癌細胞を主として使用するが、将来的には臓器各所での各種癌細胞で共通な浸潤機構が生じているのかについても検討していく。

## [4] 成果資料

1. Cancer-associated fibroblasts induce cancer cell apoptosis that regulates invasion mode of tumors

**Go Itoh**, et al Masamitsu Tanaka.

*Oncogene* (2017) in print.

2. Mesothelial cells create a novel tissue niche that facilitates gastric cancer invasion

Masamitsu Tanaka, Sei Kuriyama, **Go Itoh** et al

*Cancer research* (2017) in print

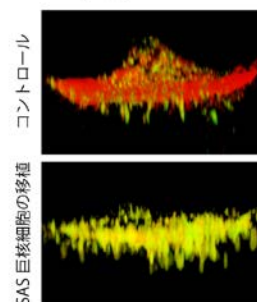
3. Identification of anti-cancer chemical compounds using *Xenopus* embryos

Masamitsu Tanaka, Sei Kuriyama, **Go Itoh** et al

*Cancer Science* (2016) 107, p803-811.

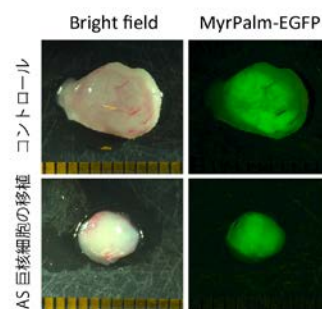
A

MyrPalm-EGFP-SAS 細胞 (Green)  
Dil-CAF (Red)



MyrPalm-EGFP を安定発現させた SAS 細胞と Dil 標識した CAF をゲル上で共培養した。SAS 巨核細胞を移植した場合、癌細胞のゲルへの浸潤が促進することが認められた。

B



MyrPalm-EGFP を安定発現させた SAS 細胞をヌードマウス皮下に移植した。SAS 巨核細胞を移植した場合でも腫瘍は形成され (上)、巨核・多核の細胞が認められた。

