

課題番号 19

がん間質の細胞間応答が 癌再燃ニッチ構築に与えるインパクト

[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)

研究費：物件費 20 万円

[2] 研究経過

放射線治療後に生じるがん再燃は克服に至っていない。近年、がん増悪に関して、癌細胞と線維芽細胞との細胞間応答が注目されている。これらの応答は癌増殖・浸潤・転移を高めることがわかってきた。目的)放射線治療後の癌再燃に関与する細胞間応答を明らかにし、その遮断による再燃抑止を試みる。

腫瘍部の線維芽細胞やマクロファージなどの間質細胞は癌細胞の産生する細胞外シグナルに応答している。その結果、正常細胞は癌増殖・浸潤・転移を促進する癌進展サポート型の異様な細胞へ変化することがわかってきた。がん間質での細胞間応答が幾重にも展開することでがん進展に有利ながん微小環境は拡大していく。

課題では放射線治療後のがん再燃に対する、癌細胞と線維芽細胞の細胞間応答の関連を明らかにする。癌細胞は放射線照射により細胞分裂を失敗させ、巨核・多核の核型を有する異様な細胞となることが広く知られている。巨核・多核癌細胞での染色体・ゲノム異常による遺伝子攪乱が細胞外シグナル産生の異常につながり、周辺細胞に重篤な影響を与えると考えた(右図)。

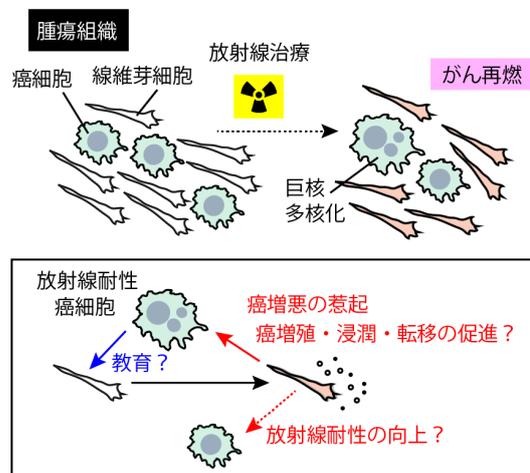
実験計画として、放射線照射前(コントロール)と後の癌細胞における遺伝子発現をqPCRにより比較し、放射線により誘起される分子シグナルを探索する。癌細胞の遺伝子攪乱を惹起する細胞分裂やDNA修復など、細胞間応答に働く細胞外シグナル産生の亢進因子に注目する。

GO解析から、癌細胞由来の細胞外因子がいかに線維芽細胞を教育し、癌増殖・浸潤・転移を促進させる効果を生むのかを推測していく。

病態に近い放射線治療後の再燃モデルを示すため、コントロール B16 癌細胞をマウス皮下やリンパ節に移植した後、マウス個体へと放射線を照射し、腫瘍退縮からの癌再燃および転移プロセスの分子経路を明らかにしていく。

研究活動状況の概要として、染色体分配や染色体構造に関わる研究成果の報告、および今後の指針について、田中耕三教授と随時の打ち合わせを e-mail により進めてきた。また、研究推進に必要な抗体と分裂期関連遺伝子の発現ベクターの提供を常時受けている。

巨核・多核癌細胞と線維芽細胞の応答によるがん再燃



[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

1) 放射線耐性の癌細胞をスクリーニングした。放射線 10Gy (2回) を照射したマウスメラノーマ B16 細胞の増殖を追跡した結果、放射線に対する耐性および、巨核・多核化また不等分裂による増殖が認められた。さらに、放射線照射後の B16 細胞をマウス皮下に移植した場合、腫瘍形成が確認できた。組織

切片には巨核・多核の癌細胞が多く含まれていた。

通常の B16 細胞をマウス皮下に移植し、マウス個体に 10Gy の放射線 (1 回) を照射した場合、腫瘍部の B16 細胞は巨核・多核化していた。現在、このマウス腫瘍に含まれる癌細胞、線維芽細胞や他の間質細胞を抽出・培養し、発現遺伝子や細胞形態の差異解析を進めている。

放射線耐性の癌細胞株の多くは分裂期細胞死の回避や染色体分配異常の特性を持つ。これらの特性は照射後の細胞における染色体構造やゲノムの変異を誘導し、保存させる。放射線処理後の癌細胞における特異的な核内情報についても詳細にしていく。

2) ヒト口腔扁平上皮癌細胞株 SAS 細胞でも 1) と同様の検討を進めた結果、放射線照射後の多核・巨核化と不等分裂による増殖を確認できた。ヌードマウスに移植した照射後の癌細胞の周辺には線維芽細胞が豊富に存在していた。qPCR を用いた遺伝子発現解析により、照射後の SAS 細胞でのサイトカイン・ケモカイン産生が増加することがわかった。

放射線照射後の SAS 細胞の培養上清によって刺激したヒト胎児肺由来の線維芽細胞株 TIG-1-20 では、サイトカイン・ケモカインおよび血管新生や細胞外マトリックスの再構築などに関わるがん微小環境関連因子の発現が増進することが明らかとなった。

これら結果は、照射後の癌細胞が線維芽細胞に向けて特有な教育効果をもつことを意味する。この現象は放射線処理後の急性期に生じる現象と想定され、耐性癌細胞を基軸としてがん微小環境が急激に改編される可能性がある。

本課題では放射線照射された線維芽細胞ががん微小環境に与える影響を検討していない。照射と癌教育により線維芽細胞の性質が飛躍的に変化する可能性がある。より実態に近い、放射線照射後の線維芽細胞と癌細胞の細胞間応答と癌増悪への影響を追跡する必要がある。

(3-2) 波及効果と発展性など

近年、がん微小環境の理解はがんの克服において必須な課題である。つまり、効果的ながん治療にとって、がん微小環境をいかにして不全とするのが鍵となっている。課題では、未解明である放射線治療後のがん再燃とがん微小環境との関連を追及した。

1) 腫瘍部は線維芽細胞・マクロファージ・免疫細胞など多彩な細胞集団を含んでいる。癌細胞はこれら集団を教育し、がん治療に対抗できるがん微小環境を構築させる。

課題では癌細胞と線維芽細胞の細胞間応答に注目した。今後、癌周囲のマクロファージや免疫細胞などの他の細胞でも同様な研究を進めることで、腫瘍領域でのがん再燃に関わる共通なターゲット因子や経路を提言していく。得られた結果より、がん再燃の根本的な抑制効果を絞り込んでいく。

放射線治療前でもがん微小環境の抑制を図ることで、がん再燃につながるかもしれない。治療前後でのがん微小環境を減衰させることで、がん再燃を効果的に撲滅できる可能性がある。

2) 放射線治療後の癌細胞の巨核・多核化は古くから散見されてきた。また、この異質な癌細胞と癌予後の相関が広く知られている。巨核・多核型の癌細胞における染色体・ゲノム異常や細胞内ストレスを原因とした特有な分子経路を抽出し、周辺細胞との細胞間応答への影響を開拓できる点が新しい。この異質な癌細胞による腫瘍形成や癌転移との関わりを捉えていくことで、がん撲滅に新たな指針を提唱できると考えている。

[4] 成果資料

・学会発表

1) Mi-PGCC による腫瘍悪性化メカニズム

伊藤剛、田中正光

第 41 回染色体ワークショップ・第 22 回核ダイナミクス研究会

小田原天成園 2024 年 1 月 (一般演題)

2) MI-PGCC と線維芽細胞の連携した腫瘍悪性化

伊藤剛、田中正光

がん関連三学会 Rising Star ネットワーキング

Shimadzu Tokyo Innovation Plaza 2024 年 1 月 (一般演題)

3) 増殖性の巨核・多核癌細胞は線維芽細胞と協力して腫瘍の進行を促進する

伊藤剛、八代正和・田中正光

第 82 回日本癌学会学術総会

パシフィコ横浜 2023 年 9 月 (一般演題)

4) 巨核・多核化癌細胞と線維芽細胞の相互応答による腫瘍増悪への影響

伊藤剛、高金くらら、田中正光

第 89 回日本生化学会東北支部例会・シンポジウム
東北大学星陵キャンパス 2023 年 6 月 (一般演題)