



担当教授 折茂 彰

### 研究

#### 主な研究テーマ

- 1. 癌内線維芽細胞 (CAFs) の癌悪性化促進機構の解明
- 2. CAFsの癌促進能の維持機構および細胞多様性の調節機構の解明
- 3. 癌間質を標的にした新規癌治療法の開発

#### 主な研究内容

### スタッフ

教授	折茂 彰
先任准教授	
准教授	安川 武宏、小林 哲夫、 白木原 琢哉
助教	山下 和成
助教	目澤 義弘

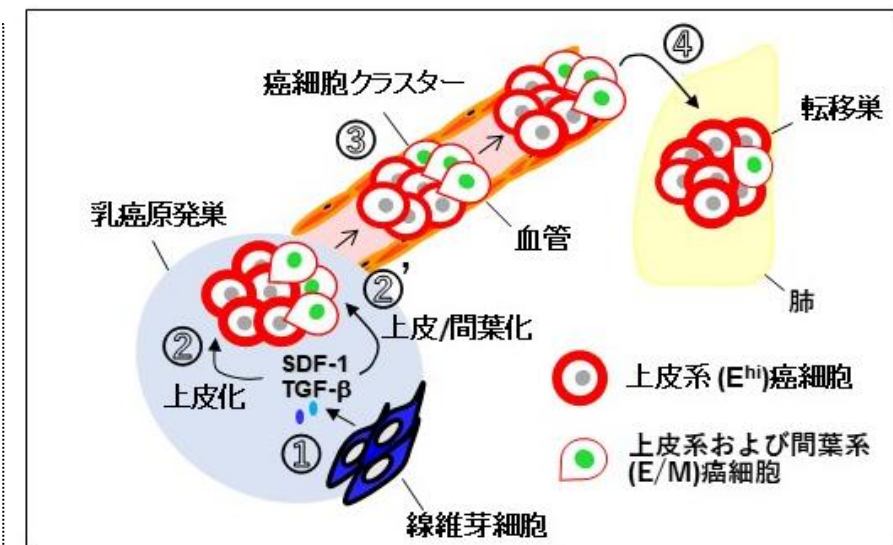
#### CAFsの癌悪性化促進機構の解明

CAFsはさまざまな癌腫の癌間質に多数存在し、癌微小環境ネットワークを調節し、血管新生、慢性炎症、免疫抑制や癌増殖・悪性化を促進することが我々や他のグループにより明らかにされている (Orimo A et al., *Cell*, 2005; Orimo A, Weinberg RA, *Cell cycle*, 2006; Kojima Y et al., *PNAS*, 2010)。単一癌細胞に加えて、癌細胞集団 (癌細胞クラスター) が細胞死抵抗性を亢進し浸潤・転移に寄与することが最近示唆されている。癌微小環境よりのシグナルが癌細胞の浸潤・転移を促進することが知られているが、CAFsがどのように癌細胞クラスター形成や浸潤・転移に影響しているのかは不明な点が多い。

このような状況の中、我々はCAFsが癌細胞に部分的上皮間葉移行を誘導し、癌細胞クラスターの形成を促し、浸潤・転移を促進することを明らかにした (図1; Matsumura, et al. *Life Sci Alliance*, 2019)。ヒト乳癌細胞とCAFsを免疫不全マウスへ共移植し、形成された癌塊より移植した癌細胞を抽出した。これらの癌細胞は、CAFs由来のSDF-1およびTGF-βにより、上皮系の性質を呈した癌細胞E<sup>hi</sup> (E-cadherin<sup>hi</sup>ZEB1<sup>lo/neg</sup>) タイプと、E-カドヘリンとZEB1共陽性で上皮系と間葉系の両方の性質を呈した癌細胞E/Mタイプ (E-cadherin<sup>lo</sup>ZEB1<sup>hi</sup>) の性質を獲得していた。

この2種類の乳癌細胞がクラスターを形成することにより、細胞死抵抗性および高浸潤・転移能を獲得していることが明らかになった。さらに肺に転移したE/Mタイプ癌細胞は上皮系のE<sup>hi</sup>表現型に戻ることより、転移コロニー形成を促進した (図1)。また、CAFsにより誘導されたE/MおよびE<sup>hi</sup>タイプの表現型や高浸潤・転移能は癌細胞に安定的に維持されていた。

現在、CAFsが癌細胞に不均一性 (少なくともE<sup>hi</sup>, E/Mタイプ) を誘導する分子メカニズムの解明および高浸潤能・転移能が癌細胞に維持される際のエピゲノムのプログラムに関する研究が進行中である。



(Matsumura, et al. *Life Sci Alliance*, 2019)

図1: 癌内線維芽細胞の新規の乳癌浸潤・転移促進のメカニズムの発見

- ① 癌内線維芽細胞は多量のサイトカインSDF-1およびTGF-βを産生する。
- ② これらのサイトカインの刺激は、上皮系のE<sup>hi</sup>タイプの乳癌細胞を作出する。  
②' また同時に上皮系および間葉系の両方の性質を呈した浸潤能の亢進したE/Mタイプの乳癌細胞を作出する。
- ③ これらの乳癌細胞はクラスターを形成し、局所浸潤し、血管を通過することにより肺に転移を形成する。
- ④ 肺に転移したE/Mタイプ癌細胞は上皮系の表現型に戻ることより、転移コロニー形成を促進する。