

2015 年度「プロジェクト未来」研究進捗状況報告書

研究課題名：中皮細胞の鎮静化による消化管癌の浸潤・播種抑制療法の開発

研究者：田中正光

所属：秋田大学大学院医学系研究科 分子生化学講座

【研究成果の概要】

中皮細胞蛍光可視化マウスを用いて、腹膜播種と胃癌の局所浸潤における中皮細胞の解析を行った。胃癌細胞の腹膜転移では、癌細胞の腹壁浸潤に先行して腹膜中皮細胞の組織内侵入が確認された。また胃粘膜下層に移植した胃癌細胞の局所浸潤に際しては、胃漿膜の中皮細胞が胃壁内に侵入し、癌細胞の漿膜下への深部浸潤を誘導する組織ニッチを形成する様子が見られた。その機構として、胃癌細胞の産生する細胞外小胞に含まれる **Wnt3a** が漿膜中皮細胞の胃壁内浸潤を引き起こす事、その機序の一つとして中皮細胞で **ALDH** の活性化が亢進する事を見出した。中皮細胞は腹膜転移だけでなく、胃癌局所の深部浸潤（深達度）の促進作用から癌の進行に関わる事が強く示唆される。

【研究の背景】

癌組織には多くの間質細胞が含まれ、がんの進展に促進的に働く作用が知られている。これまでに線維芽細胞 (CAF) や中皮細胞が癌細胞の浸潤をリードする機構について解析してきた。胃癌の腹膜播種では、腹膜の中皮細胞が癌組織の先進フロントを形成する事を観察してきた事から、中皮細胞が癌細胞を牽引する事を *in vivo* で検証するために中皮細胞が赤色蛍光を発するヌードマウス **Wt1^{CreERT2}-tdT^{nu}** を作成した。同マウスを用いて、腹膜播種および胃癌の局所浸潤における中皮細胞の動態および機能解析を進めた。

【研究の主な結果】

1. 腹膜播種における中皮細胞の動態：

赤色蛍光 **tdTomato** の **ROSA** レポーターマウスと中皮細胞に発現特異性の高い **WT1** 遺伝子プロモーター制御下の **Cre** マウスを交配し、さらにヒト胃癌細胞の移植実験のためヌードマウスとの交配を進め、**Wt1^{CreERT2}-tdTomato^{nu/nu}** (**Wt1^{Cre}-tdT^{nu}** と略) を作成した。

まずヒトスキルス胃癌細胞を同マウス腹腔に移植すると、腹壁転移部で移植後 5 日目には中皮細胞が先行して腹壁に浸潤を開始し、癌細胞は腹膜表面にほとんど留まっている状態が見られる。その後、中皮細胞の浸潤範囲は常に癌細胞の浸潤領域より広範囲であり、**Lineage tracing** の手法により中皮細胞先導型の癌細胞浸潤様式を確認した (右図)。



