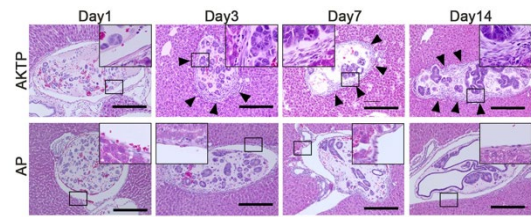


令和2年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		大腸がん転移再発における炎症性微小環境の役割		
新規・継続の別		新規 ・ 継続		
研究代表者	所属	金沢大学がん進展制御研究所	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	職名・氏名	教授・大島正伸		
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	金沢大学がん進展制御研究所	/	/
	職名・氏名	准教授・大島浩子		
	所属	金沢大学がん進展制御研究所	/	/
	職名・氏名	准教授・中山瑞穂		
	所属	金沢大学がん進展制御研究所	/	/
	職名・氏名	大学院生・森田敦也		○
受け入れ教員	職名・氏名	教授・園下将大		
概要 (100～150 字程度)		転移・再発をとまなう大腸がん患者の5年生存率は15%以下と低く、その制御機構の解明は新規薬剤開発のためにも重要課題である。我々は、マウス腸管腫瘍オルガノイドを用いた研究により、肝臓微小血管に到達した悪性がん細胞が、線維性微小環境形成を誘導し、それが転移巣形成を促進することを明らかにした。		
研究目的 (300 字程度)		大腸がんは日本のがんによる死亡率では、肺がんに続いて第二位であり、特に転移・再発をとまなうステージⅣで予後が悪い。我々はマウスモデルを用いた研究により、慢性炎症反応が消化器がん発生に促進的に作用することを明らかにした。本研究課題では、転移巣形成における宿主の炎症性反応の役割について明らかにすることを目的とする。この目的を達成するために、大腸がん発生と悪性化に関与する4種類のドライバー遺伝子 (<i>Apc</i> 、 <i>Kras</i> 、 <i>Tgfbr2</i> 、 <i>Trp53</i>) に変異を導入したマウス腸がんオルガノイド AKTP の移植モデルを用いた解析を行った。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		■マウス腸管腫瘍由来オルガノイド 大腸がんで高頻度に変異を認める4種類のドライバー遺伝子 (<i>Apc</i>、<i>Kras</i>^{G12D}、<i>Tgfbr2</i>^{-/-}、<i>Trp53</i>^{R270H}) に変異を持つ、腸管腫瘍由来オルガノイド AKTP 細胞は、マウス脾臓に移植すると肝転移巣を形成する。一方で、2種類 (<i>Apc</i>、<i>Trp53</i>^{R270H}) の変異を持つ AP 細胞は、転移巣を形成しない。そこで、これらのオルガノイドを用いて以下の実験を実施した。 ■AKTP による線維性微小環境形成 AKTP 細胞を脾臓に移植してから1日、3日、7日および14日後の肝臓組織を経時的に組織解析を実施した結果、AKTP 細胞クラスターは移植直後から細静脈内に塞栓を形成し、3日後から周囲に線維芽細胞様の間質細胞増生が認められた (下図上段：矢頭)。移植後14日には線維性微小環境が形成され、αSMA に対する免疫染色		

結果から、肝星細胞が活性化して増殖したと考えられた。

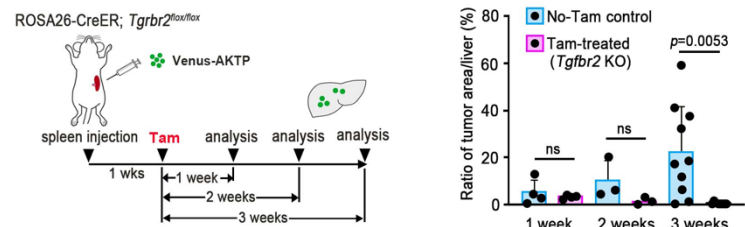
一方で、非転移性の AP 細胞を脾臓に移植した場合も、移植直後に肝細静脈内に AP 細胞クラスターの塞栓が認められたが、間質



の線維芽細胞の増殖は認められず（上図下段）、AP 細胞はやがて消失した。したがって、線維性微小環境の形成が肝臓における腫瘍細胞の生存に重要と考えられた。

■線維性微小環境形成阻害による転移巣形成の抑制

肝星細胞は TGF- β シグナルにより活性化して線維化病変を形成することが知られている。そこで、TGF- β 受容体の *Tgfr2* を欠損したマウス脾臓に AKTP 細胞を移植した結果、転移巣形成は顕著に抑制され、移植後 1～3 週間での肝臓での腫瘍形成はほとんど認められなかった（下図右、青：対照群、赤：*Tgfr2* KO マウス）。線維性微小環境形成が転移巣の形成に必須であることが明らかとなった。



（図引用：Kok et al, Nat Commun, 2021）

園下教授とは e-mail での情報交換、研究打ち合わせを定期的の実施した（6 回/年）。

成果

【学会報告】

Oshima M. Inflammation and cancer development. 第 79 回日本癌学会学術総会（広島）2020 年 10 月 3 日

Oshima H, Kok SY, Takahashi K, Nakayama M, Miyazono K, Oshima M. Polyclonal metastasis of colon cancer subclones through fibrotic niche generation. 第 79 回日本癌学会学術総会（オンライン）2020 年 10 月 1-3 日

【論文発表】

Kok SY, Oshima H, Takahashi K, Nakayama M, Murakami K, Ueda HR, Miyazono K, Oshima H. Malignant subclone drives metastasis of genetically and phenotypically heterogeneous cell clusters through fibrotic niche generation. Nat Commun, 12: 863, 2021. IF=12.1

【新聞報道】

なし