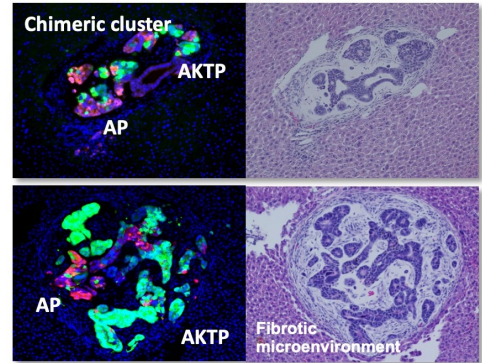


令和 3 年度 共同研究報告書

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	助教・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)		遺伝子を導入したマウスモデル、およびマウス腫瘍から樹立したオルガノイドを用いて、腸管腫瘍の肝転移巣形成機構について研究した。その結果、転移能を獲得したがん細胞が TGF- β シグナル依存的に肝星細胞を活性化させて線維性微小環境を形成し、播種されたがん細胞の生存と増殖を促進させることが明らかとなった。		
研究目的 (300 字程度)		これまでの研究から、 <i>Apc</i> 、 <i>Kras</i> 、 <i>Tgfbr2</i> 、 <i>Trp53</i> の 4 種類の大腸がん発生に関与するドライバー遺伝子に変異が導入された、マウス腸管腫瘍由来オルガノイド AKTP 細胞は、脾臓移植により高い肝転移巣形成能を獲得していることが明らかとなった。一方で、2 重変異の AP 細胞は転移巣を形成しない。本研究では、AKTP 細胞と AP 細胞の移植モデルの経時的な比較解析を行い、転移性がん細胞が誘導する転移微小環境の形成機構と、微小環境の転移巣形成における役割を明らかにする。本研究により、将来的な大腸がん転移に対する予防治療薬の開発に重要な知見を得られることが期待される。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		AKTP 細胞をマウス脾臓に移植し、移植後 3、5、7 日の肝臓病変を組織学的に解析した。その結果、3 日目には肝臓類洞内に AKTP 細胞集団が到達し、塞栓を形成しているのを観察した。また 3～5 日目には、がん細胞周囲に線維芽細胞が増殖し、7 日目には線維性微小環境の形成が認められ、微小転移巣が形成された。微小環境を構成する線維芽細胞は、Ki67 染色陽性で増殖しており、αSMA を発現することから、活性化した肝星細胞 (Hepatic stellate cells, HSCs) に由来すると考えられた。 一方、AP 細胞をマウス脾臓に移植した際も、移植後 3 日目には類洞内に腫瘍細胞の到達と塞栓形成が確認されたが、AKTP 細胞のような線維性微小環境の形成は認められなかった。また、肝臓静脈		

	内にトラップされた AP 細胞は、増殖せずに 2 週間以内に消失した。 AKTP 細胞による線維性微小環境形成能力を確認するため、Venus 標識 AKTP 細胞と tdTomato 標識 AP 細胞を混在させて脾臓移植すると、双方が混ざったキメラ状のクラスターが類洞内に到達し、周囲に線維性微小環境が形成された（図上写真）。興味深いことに、AP 細胞は AKTP 細胞とともに生存して転移巣を形成したことから、線維性微小環境が肝転移巣形成に重要な役割を果たすと考えられた（図下写真）。 HSC の活性化因子として TGF-β が知られているため、TGF-β 受容体遺伝子欠損マウス脾臓に AKTP 細胞を移植すると、線維性微小環境形成と転移巣形成が顕著に抑制された。以上の結果から、悪性化がん細胞が TGF-β を介して HSC を活性化し、線維性微小環境形成を誘導する過程が、転移巣形成に重要であることが明らかとなった。
成果	【学会報告】 1. Oshima M. Malignant cancer cells drive polyclonal metastasis through fibrotic niche generation. The 39th Sapporo International Cancer Symposium (札幌) 2021/7/6. 2. 大島正伸, 中山瑞穂, 大島浩子. がん微小環境ネットワークを制御するシグナルを標的とした治療法の開発. 第 42 回日本炎症・再生医学会 (online) 2021/7/7. 3. Oshima M. Tumor-derived organoids to study gastrointestinal cancer metastasis, 第 80 回日本癌学会学術総会 (横浜) 2021/10/2. 4. Oshima H, Nakayama M, Takahashi K, Miyazono K, Oshima M. The fibrotic microenvironment that promotes polyclonal metastasis of intestinal tumors. 第 80 回日本癌学会学術総会 (横浜) 2021/10/2. 【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと 1. Kok SY, <u>Oshima H</u>, Takahashi K, <u>Nakayama M</u>, Murakami K, Ueda HR, Miyazono K, and <u>Oshima M</u>. Malignant subclone drives metastasis of genetically and phenotypically heterogenous cell clusters through fibrotic niche generation. Nat Commun, 12: 863, 2021. IF=14.9 2. Tsuji T, Maeda Y, Kita K, Murakami K, Saya H, Takemura H, Inaki N, <u>Oshima M</u>, and <u>Oshima H</u>. FOXO3 is a latent tumor suppressor for FOXO3-positive and cytoplasmic-type gastric cancer cells. Oncogene, 40: 3072-3086, 2021. IF=9.8 3. Wang D, Sun L, Okuda S, Yamamoto D, <u>Nakayama M</u>, <u>Oshima H</u>, Saito H, Kouyama Y, Mimori K, Ando T, Watanabe S, and <u>Oshima M</u>.



	Nano-scale physical properties characteristic to metastatic intestinal cancer cells identified by high-speed scanning ion conductance microscope. Biomaterials, 280: 121256, 2022. IF=12.4 4. Yamamoto D, <u>Oshima H</u>, Wang D, Takeda H, Kita K, Lei X, <u>Nakayama M</u>, Murakami K, Ohama T, Takemura H, Toyota M, Suzuki H, Inaki N, and <u>Oshima M</u>. Characterization of <i>RNF43</i> frameshift mutations that drive Wnt ligand- and R-spondin-dependent colon cancer. J Pathol, 257: 39-52, 2022. IF=7.9
	【新聞報道】 該当なし