

論 文 内 容 要 旨

題目 Bone marrow-derived fibrocytes promote stem cell-like properties of lung cancer cells

(骨髄由来線維細胞は肺がん細胞のがん幹細胞様特性を増強する)

著者 Atsuro Saijo, Hisatsugu Goto, Mayuri Nakano, Atsushi Mitsuhashi, Yoshinori Aono, Masaki Hanibuchi, Hirohisa Ogawa, Hisanori Uehara, Kazuya Kondo, Yasuhiko Nishioka

平成 30 年発行 Cancer Letters に掲載予定

内容要旨

【背景・目的】腫瘍組織は多様な腫瘍細胞と宿主細胞から構成され、この腫瘍組織の多様性が治療抵抗性の要因であり、治癒を困難にする。近年、多様ながん細胞集団の中から正常組織における幹細胞と同様に自己複製能と多分化能を有するがん幹細胞が同定され、がん幹細胞が腫瘍形成、転移および治療抵抗性の主因であることが示されている。がん幹細胞は様々な宿主細胞と細胞外マトリックスで構成されるがん幹細胞ニッチに存在し、これらの間質細胞によりその機能が制御されている。がん幹細胞を標的とした治療法の開発により、がん治療成績の向上が期待されるが、がん幹細胞ニッチにおけるがん幹細胞の制御機構は完全に解明されていない。線維細胞は、骨髄由来 CD14 陽性単球を起源とし、線維芽細胞様の組織修復能とマクロファージ様の炎症促進性機能を有す細胞である。最近我々は、線維細胞が肺がんに対する血管新生阻害薬耐性の主因となることを見出し、肺がん進展を制御する新たな宿主細胞として報告した。本研究では、がん幹細胞ニッチでの線維細胞のがん幹細胞制御における役割について検討した。

【結果】健常人末梢血由来の線維細胞をヒト肺がん細胞株と SCID マウスに共移植した。線維細胞共移植による腫瘍増殖能の変化は認めなかったが、がん細胞数をそれら単独では腫瘍を形成しない程度まで減じたところ、線維細胞共移植により有意に皮下腫瘍形成能が促進された。線維細胞が肺がん細胞のがん幹細胞化を誘導する可能性を考え、線維細胞の培養上清を用いて肺がん細胞株を低接着条件で培養したところ、肺がん細胞株の sphere 形成能が増強した。また、sphere 形成細胞ではがん幹細胞に関連した転写因子の遺伝子発現の亢進や、シスプラチンに対する耐性および高い腫瘍形成能を有することを確認した。さらに、線維細胞が産生する osteopontin (OPN)、CC-chemokine ligand 18 (CCL-18)、

## 様式(8)

plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)が肺がん細胞の sphere 形成に関わっていることをメンブレンベース抗体アレイとマイクロアレイ法を用いた網羅的解析、および中和抗体と受容体阻害剤を用いた sphere 形成阻害実験により明らかにした。これらの分泌蛋白に共通する細胞内シグナル伝達経路である PI3K/AKT 経路に着目し、AKT 阻害剤である LY-294002 および BKM-120 より線維細胞が増強する肺がん細胞の sphere 形成能と皮下腫瘍形成能が抑制されることを確認した。一方、ヒト肺がん切除標本を用いた検討では、がん間質における CD45 および fibroblast specific protein-1 陽性の線維細胞数は予後不良因子であり、さらにはがん幹細胞に関連する転写因子である Oct-4、Sox-2 および Nanog のがん細胞における発現とがん間質の線維細胞数に相関が認められた。

【結論】線維細胞は OPN、CCL-18、PAI-1 などの液性因子を介し、肺がん細胞の PI3K/AKT 経路を活性化することで、肺がん細胞のがん幹細胞化を増強することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1365</b> 号	氏名	西條 敦郎
審査委員	主査 安友 康二 副査 片桐 豊雅 副査 常山 幸一		

題目 Bone marrow-derived fibrocytes promote stem cell-like properties of lung cancer cells

(骨髄由来線維細胞は肺がん細胞のがん幹細胞様特性を増強する)

著者 Atsuro Saijo, Hisatsugu Goto, Mayuri Nakano, Atsushi Mitsuhashi, Yoshinori Aono, Masaki Hanibuchi, Hirohisa Ogawa, Hisanori Uehara, Kazuya Kondo, Yasuhiko Nishioka  
 平成30年発行 Cancer Letters に掲載予定  
 (主任教授 西岡 安彦)

要旨 近年、自己複製能と多分化能を有するがん幹細胞が同定され、腫瘍進展や治療抵抗性の主因であることが示されている。がん幹細胞を標的とした治療法の開発が期待されているが、がん幹細胞化の制御機構は十分には解明されていない。

線維細胞は骨髄由来の単球を起源とし、線維芽細胞とマクロファージの両方の特徴を有する細胞である。申請者らは最近、線維細胞が肺がんに対する血管新生阻害薬耐性の主因となることを見出し、肺がん進展を制御する新たな宿主細胞として報告した。本研究では、線維細胞のがん幹細胞制御における役割について検討した。得られた結果は以下の通りである。

1. ヒト線維細胞をヒト肺がん細胞株と SCID マウスに共移植したところ、腫瘍増殖能の変化は認めなかった。しかし、がん細胞を単独では腫瘍を形成しない数まで減じたところ、線維

細胞共移植により有意に皮下腫瘍形成能が促進された。

2. 線維細胞の培養上清は、肺がん細胞株の sphere 形成能を増強し、がん幹細胞関連転写因子の発現亢進やシスプラチンに対する耐性を誘導した。
3. 網羅的解析および中和抗体と阻害剤を用いた検討により、線維細胞が産生する osteopontin (OPN)、CC-chemokine ligand 18 (CCL-18)、plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)ががん幹細胞化関連因子として同定され、これらに共通のシグナル伝達経路である PI3K/AKT 経路の阻害剤により線維細胞が増強する肺がん細胞の sphere 形成能と皮下腫瘍形成能が抑制された。
4. ヒト肺がん切除標本を用いた検討では、腫瘍内線維細胞数は予後不良因子であり、さらにはがん幹細胞関連因子である Oct-4、Sox-2 および Nanog のがん細胞での発現と腫瘍内線維細胞数に相関が認められた。

以上の結果から、線維細胞は OPN、CCL-18、PAI-1 などの液性因子を介し、肺がん細胞の PI3K/AKT 経路を活性化することで、がん幹細胞化を誘導することが示唆された。

本研究は、線維細胞ががん幹細胞化の誘導を介して肺がん進展に関わる新たな知見を示しており、肺がん進展の分子病態の理解と新規分子標的治療法開発に寄与するところ大であり、学位授与に値すると判定した。