

令和5年11月15日

各報道機関 御中

国立大学法人山梨大学

胃がん細胞に教育された多様ながん周囲間質組織が 胃がんの悪性度に強く関与していることを世界で初めて証明

山梨大学大学院総合研究部医学域外科学講座第一教室の市川大輔教授、庄田勝俊助教、滝口光一臨床助教、高橋和徳臨床助教らを中心とする研究グループは、胃がん細胞の悪性度は胃がん細胞周囲の多様な間質組織から強く影響を受けており、その間質組織の多様性は胃がん細胞からの教育が生み出していることを、世界で初めて証明しました。

がん組織内には、がん細胞以外に線維芽細胞をはじめとする間質組織が豊富に存在します。特に予後が不良であるタイプの胃がんはがん組織内の線維芽細胞の割合が豊富であることは以前から知られていましたが、その線維芽細胞の性質がどのように生み出されるか、そしてその多様な性質が胃がん患者に及ぼす影響については、明らかではありませんでした。

今回解明された、胃がんの進展に強く関与する、がん関連線維芽細胞の多様性が生み出されるメカニズムは、今後の新たな胃がん治療の基盤となりうる研究成果です。この研究成果は、11月2日に、米国の科学雑誌 *Annals of Surgical Oncology* にオンライン掲載されました。

1. 発表のポイント

- ✓胃がん関連線維芽細胞は、間葉系幹細胞から分化する(異なる形質に変化する)過程でがん細胞から教育を受ける。
- ✓教育を与える胃がん細胞により、異なる性質を持つがん関連線維芽細胞が生み出される。
- ✓がん関連線維芽細胞の性質が胃がんの悪性度を決定しうる。

2. 研究の背景

- ✓胃がんは、他のがん種よりも、組織内の細胞が非常に多様であり、組織内に占めるがん細胞の割合が比較的少ない(線維芽細胞をはじめとする間質と呼ばれる成分が多く含まれる)。
- ✓間質成分が豊富な胃がんは予後が不良である。
- ✓がん関連線維芽細胞が多様性を持つ可能性が示唆されているが、その多様性を生み出しているもの、またその多様性が胃がんの進行に及ぼす影響については不明な点が多い。

3. 研究の内容

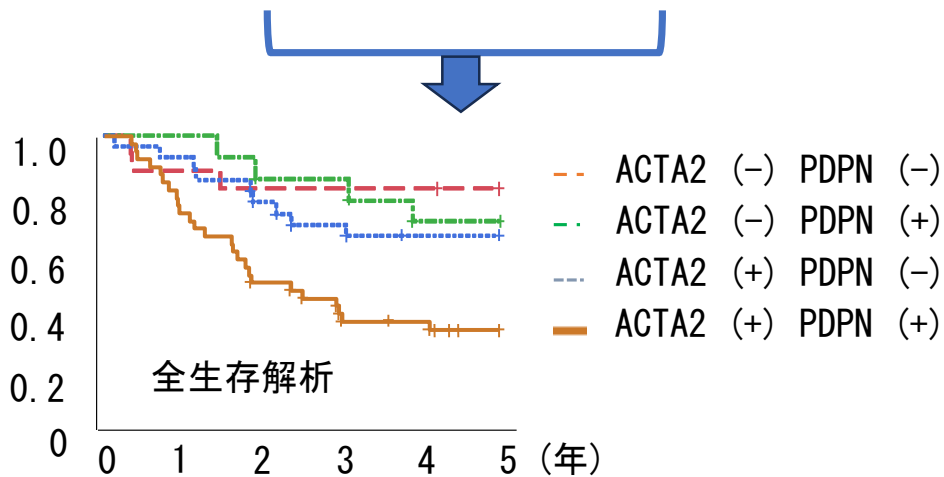
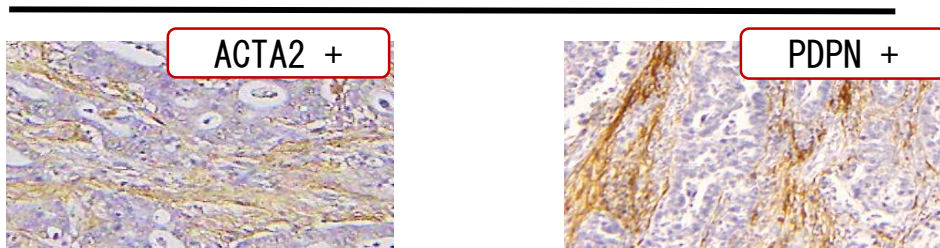
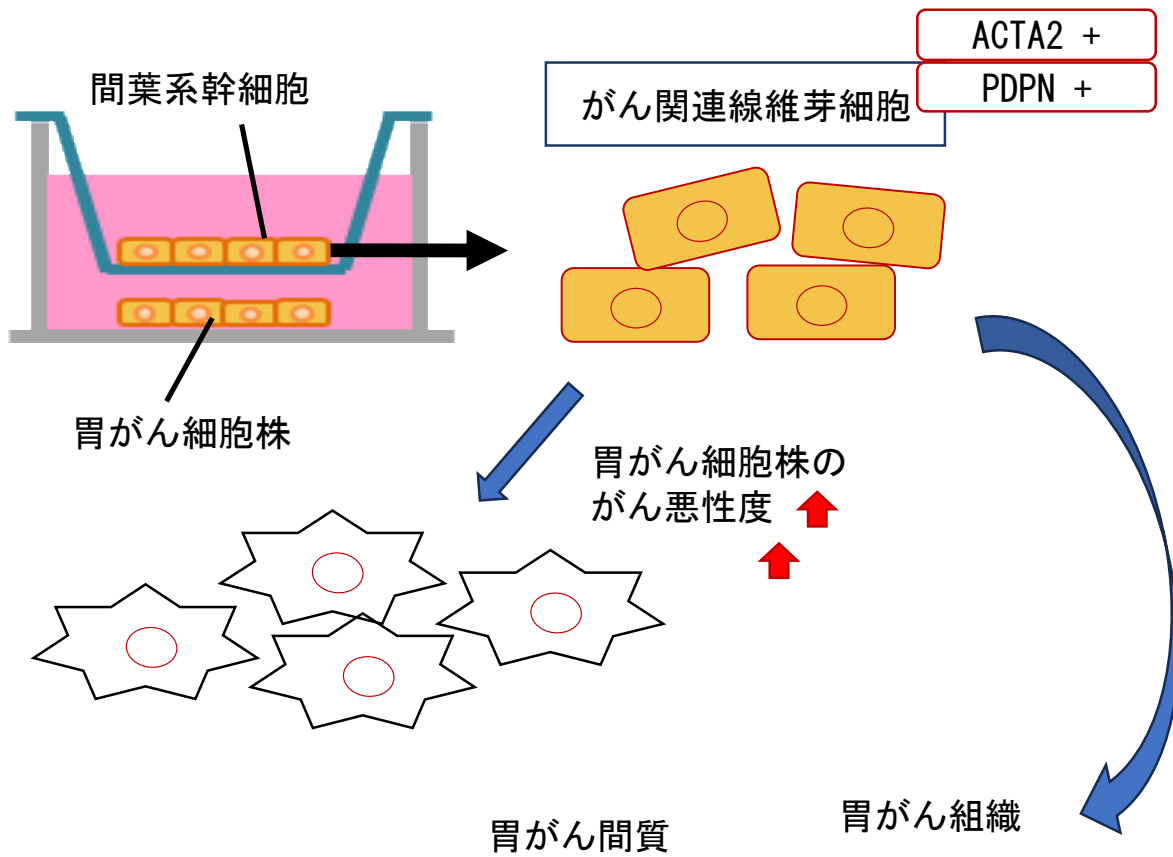
本研究では、胃がん細胞株を用いて、間葉系幹細胞をがん関連線維芽細胞に分化させ、更に切除組織を後方視的に解析し、がん関連線維芽細胞の多様性が、がんの進行に及ぼす影響を検討した。

方法

- ✓がん関連線維芽細胞は、ACTA2 と PDPN の発現に基づいて分類された。
- ✓細胞機能解析を用いて、がん関連線維芽細胞のサブタイプが、がん細胞の表現型に及ぼす影響を調べた。
- ✓胃切除を受けた胃がん患者 97 人の切除組織を後方視的に解析し、がん関連線維芽細胞の発現に基づいて分類された各サブタイプの臨床的意義を検討した。

結果

- ✓間葉系幹細胞と 9 種類の胃がん細胞株との共培養を行った結果、分化したがん関連線維芽細胞の各々が非常に多様な分子学的サブタイプを示すことが明らかになった。
- ✓ACTA2 および PDPN の発現レベルが高い、がん関連線維芽細胞のサブタイプは、胃がん細胞の遊走、浸潤および増殖能を有意に増加させた。
- ✓手術を受けた胃がん患者に関して、がん関連線維芽細胞における ACTA2 および PDPN の高い発現レベルは、有意な予後不良因子であった。



(図) 胃がん細胞により教育された、がん関連線維芽細胞が及ぼす影響

【今後の展開】

本研究により、胃がん細胞による教育が、多様ながん関連線維芽細胞を生み出し、そのがん関連線維芽細胞の多様性が、胃がん患者における異なる予後に影響を及ぼしていることが示されました。今後は、がん関連線維芽細胞の多様性に焦点を当てた包括的な発現解析を行う予定であり、その結果はがん関連線維芽細胞を標的とした新規治療開発に繋がる可能性があります。

【用語解説】

- ・ ACTA2 : Actin alpha、別名 α -SMA と呼ばれる。
- ・ PDPN : Podoplanin。ACTA2 とともに胃がん関連線維芽細胞の主要な遺伝子マーカーの一つ。
- ・ 間葉系幹細胞 : 成体内に存在する自己複製能と分化能を持つ多能性細胞の一つで、線維芽細胞細胞の他、脂肪、骨、血管など様々な細胞に分化できる能力をもつ細胞。
- ・ 間質 : 臓器に固有の細胞群に対し、その間に入り込む結合組織などで、線維芽細胞の他、血管、神経、膠原繊維などを意味する。
- ・ 線維芽細胞 : 結合組織を構成する細胞。

【論文情報】

[掲載誌]

Annals of Surgical Oncology

[タイトル]

Prognostic impact of stromal profiles educated by gastric cancer.

[著者]

Kazunori Takahashi, Katsutoshi Shoda, Koichi Takiguchi, Yudai Higuchi, Koichi Matsuoka, Takashi Nakayama, Ryo Saito, Suguru Maruyama, Yuki Nakata, Shinji Furuya, Kensuke Shiraishi, Hidenori Akaike, Yoshihiko Kawaguchi, Hidetake Amemiya, Hiromichi Kawaida, Daisuke Ichikawa.

[DOI]

10.1245/s10434-023-14522-z.

<研究についての問い合わせ先>

山梨大学大学院総合研究部医学域外科学講座第1教室

庄田勝俊

TEL : 055-273-7390

E-mail : kshoda@yamanashi.ac.jp

<広報についての問い合わせ先>

山梨大学総務企画部総務課広報企画室

TEL : 055-220-8005, 8006 FAX : 055-220-8799

E-mail : koho@yamanashi.ac.jp