



解禁日時（日本時間）

令和3年2月24日 午前1時

令和3年2月22日

報道機関 各位

熊本大学

腹水中の老化細胞が胃がん腹膜播種の増大を
引き起こす新たなメカニズムを解明！
-がん腹膜播種完全コントロールに向けた挑戦-

（ポイント）

- 細胞老化^{※1}を起こしたがん関連線維芽細胞(CAFs)^{※2}が、がん細胞の進展を促進するタンパク質を長期にわたり分泌し続けるメカニズムを明らかにしました。
- がん腹膜播種^{※3}を起こした胃がん患者の腹水中に、老化関連タンパク質を長期間分泌するがん関連線維芽細胞(CAFs)が存在し、がん腹膜播種の増大に関わることを証明しました。
- がん腹膜播種に対する、新たな治療戦略に向け大きな可能性を見出しました。

（概要説明）

熊本大学 国際先端医学研究機構(IRCMS) 消化器がん生物学(研究責任者：石本崇胤特任准教授)の安田忠仁研究員、小岩麻由(医学科学生)、大学院生命科学部消化器外科学の馬場秀夫教授らの研究グループは、がん研究所、シンガポール国立大学との共同研究により、がん関連線維芽細胞(CAFs)の細胞老化が、胃がん腹膜播種巣の進展に重要であることを、がん性腹水を用いた細胞分画の解析によって証明しました。これにより、スキルス胃がんによる腹膜播種患者に対して、播種巣のがん細胞だけでなく、CAFsをターゲットとした今までにないがん腹膜播種の治療法の開発が期待できます。この研究成果は、令和3年2月23日午前11時(米東部時間)に、米国Cell press社が刊行する国際的科学雑誌「Cell Reports」のオンライン版に掲載されます。

【背景】

スキルス胃がん代表される悪性度の高い胃がんは、腹膜播種を起こしやすく、播種巣の進展は予後に深くかわることが分かっていました。そのため播種巣を制御することは、胃がん患者の予後を改善する上で重要な課題であると考えられてきました。

【研究の内容と成果】

スキルス胃がん患者の術後検体から樹立した、がん関連線維芽細胞(CAFs)を用いて、ヒトの炎症環境を模倣した実験を行ったところ、CAFsはがんとその周囲の細胞から放出される炎症性物質(サイトカイン)によって、細胞増殖の停止、いわゆる細胞老化を起こしていることが分かりました。老化を起こした細胞は、がん細胞の進展を助ける老化関連タンパク質を分泌し続けることが知られており、今回、このタンパク質が慢性的に分泌されるメカニズムとしてCAFsのエピゲノム^{※4}の変化に注目しました。詳細な遺伝子解析を行ったところ、実際に細胞老化を起こしたCAFsでは特徴的なヒストン修飾の変化によって、細胞老化関連物質を形成する遺伝子の活性化が生じていました。その結果、老化CAFsでは、がん進展を促進する老化関連タンパク質を持続的に分泌していることを明らかにしました。さらにスキルス胃がん患者のがん性腹水において多様な細胞分画の解析を実施し、腹水中にも細胞老化を起こしたCAFsが存在することを解明しました。

【展開】

この研究により、胃がん腹膜播種による腹水中のCAFsの存在意義が明らかになりました。本研究成果を踏まえると、腹膜播種の進展を防ぐには、播種巣のがん細胞だけでなく、細胞老化を起こしたCAFsをターゲットとした新たながん腹膜播種の治療戦略が期待できます。

【用語解説】

※1:細胞老化:

DNA 損傷、がん遺伝子の活性化、ストレスなどで誘導される不可逆的な細胞増殖の停止を指す。細胞老化を起こした細胞はがんの増殖にかかわる老化関連タンパク質を合成・分泌し、慢性の炎症を起こす。

※2:がん関連線維芽細胞(cancer associated fibroblasts: CAFs):

がん微小環境(がん細胞の周りの組織)を構成する線維芽細胞(がん微小環境を構成するコラーゲンを産生する細胞)であり、がん細胞の悪性化に関わるさまざまな因子を分泌することが知られている。

※3:腹膜播種:

がん細胞が胃や腸などの臓器の壁を突き破り、お腹の中に散らばって、臓器とお腹の壁の内側を覆っている薄い膜(腹膜)へ生着すること。

※4:エピゲノム:

遺伝子機能の ON/OFF を化学修飾によって後天的に調節する仕組み。ゲノムをアセチル化やメチル化などで化学修飾することで、遺伝子機能を促進したり逆に抑制したりする。主に DNA が巻き付いているヒストンというタンパク質が修飾される。

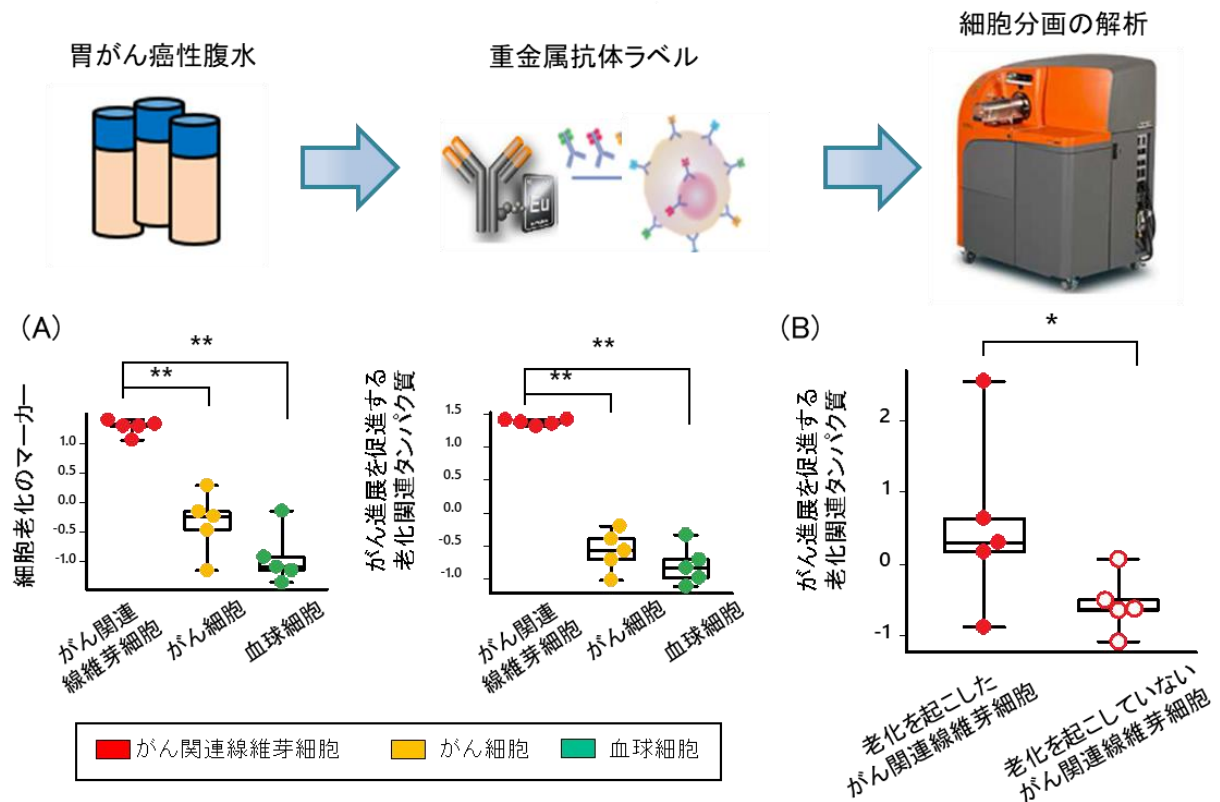


図 1. 胃がん患者の腹水中に細胞老化を起こしたがん関連線維芽細胞(CAFs)が存在する。

(A) 胃がん患者の腹水中における細胞別の細胞老化状態と老化関連タンパク質の分泌状況を調べた結果。CAFs ではその他の細胞(がん細胞、血球細胞)に比べ、細胞老化を高頻度で起こし、がん進展を促進する老化関連タンパク質を多く分泌しています。

(B) 細胞老化を起こした CAFs は、老化を起こしていない CAFs に比べて、老化関連タンパク質を多く分泌しています。

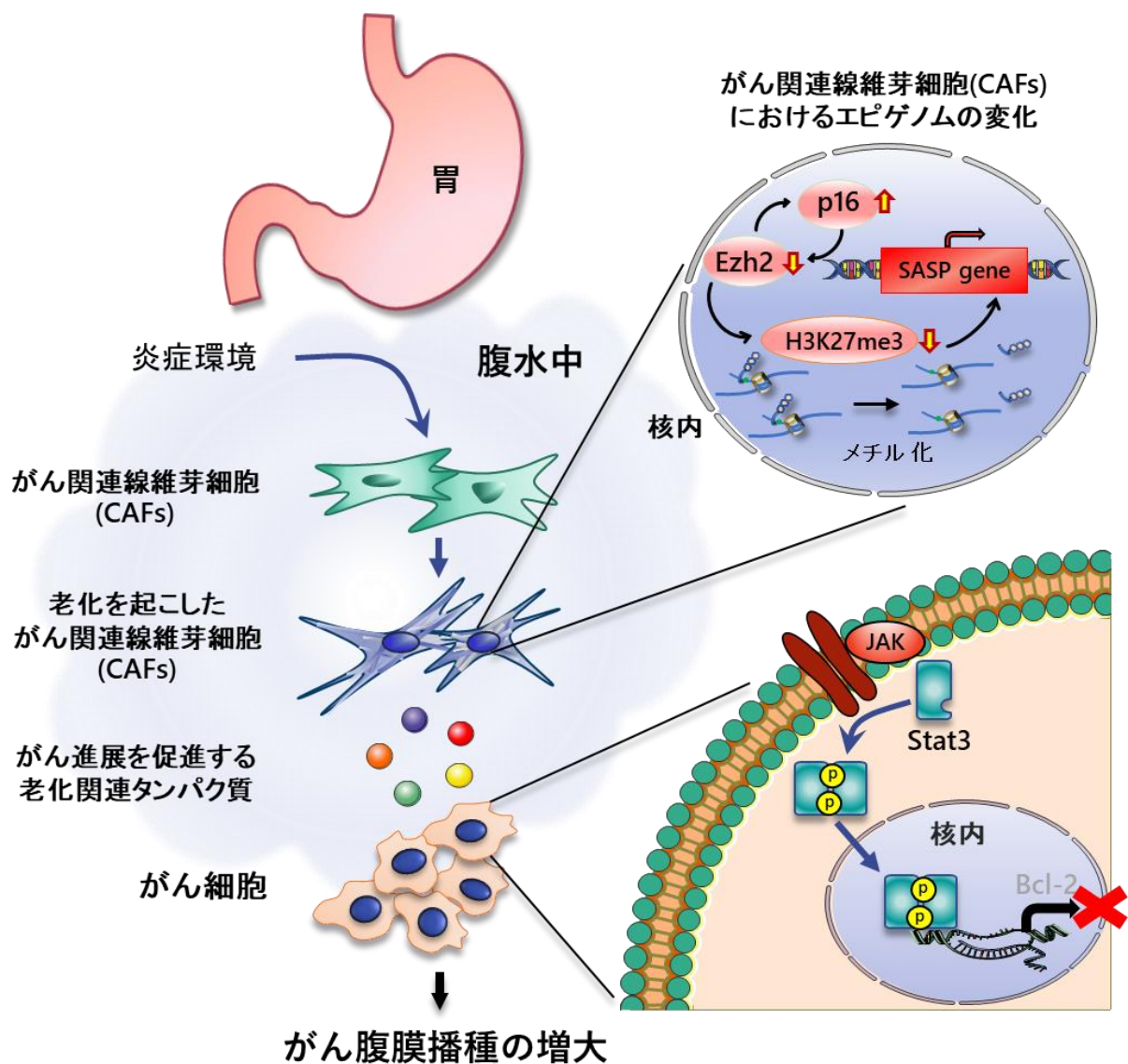


図2. がん腹膜播種増大の分子メカニズム

胃がん腹膜播種において、腹水中のCAFsは、周囲の炎症環境によって、細胞老化を起こします。細胞老化を起こしたCAFsは、老化関連タンパク質を形成する遺伝子(SASP gene)が活性化されることによって、がん進展を促進する老化関連タンパク質を分泌し続け、がん腹膜播種が増大します。

(論文情報)

論文名 : Inflammation-driven senescence-associated secretory phenotype in cancer-associated fibroblasts enhances peritoneal dissemination

著者 : Yasuda T, Koiwa M, Yonemura A, Miyake K, Kariya R, Kubota S, Yokomizo-Nakano T, Yasuda-Yoshihara N, Uchihara T, Itoyama R, Bu L, Fu L, Arima K, Izumi D, Iwagami S, Eto K, Iwatsuki M, Baba Y, Yoshida N, Ohguchi H, Okada S, Matsusaki K, Sashida G, Takahashi A, Tan P, Baba H and Ishimoto T.

掲載誌 : Cell Reports

URL : <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108779>

DOI : 10.1016/j.celrep.2021.108779

【お問い合わせ先】

熊本大学国際先端医学研究機構 (IRCMS)

担当 : 石本崇胤 (特任准教授)

電話 : 096-373-6847

e-mail : taka1516@kumamoto-u.ac.jp