

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	脂肪細胞を標的とした胃癌性腹膜播種に対する新規予防治療薬の探索				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	浜辺 俊秀
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	森本 達也
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	刀坂 泰史
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	砂川 陽一
		所属・職名	金沢大学 医学系 教育研究支援センター・准教授	氏名	原田 真市
	発表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	浜辺 俊秀

講演題目
脂肪細胞との相互作用により胃癌の悪性化と腹膜転移は亢進される
研究の目的、成果及び今後の展望
<p>近年、進行がんに対する治療技術は一部で目紛しい進歩を遂げているが、いまだ外科手術や化学療法による治療が難しいとされるがんの症例は少なくない。中でも、腹膜播種を伴う悪性疾患は手術が極めて困難であり、抗がん剤治療による生存率は非常に悪いことが知られている。腹膜播種は、がん細胞が原発臓器から腹腔へ散布され腹膜へ着床し、間質細胞との相互作用によってがん細胞が生存・増殖することで発症する。日本で罹患者数が多い胃癌は腹膜播種を発症しやすい癌の一種であることが報告されているが、<u>腹膜播種発症前の有効な治療法がないことが問題となっている。</u></p> <p>この問題を解決するために、近年、国立がん研究センターでは<u>がん細胞と中皮細胞の相互作用を遮断する薬剤開発が進められている。</u>一方で、がん細胞は中皮細胞以外の間質系細胞とも相互作用を持つことが知られており、複雑な相互作用遮断薬剤の開発は急務である。そこで、本研究では、がん細胞と脂肪細胞の相互作用に着目し、胃癌性腹膜転移の予防的治療として腹膜の脂肪細胞を標的とするものの有効性を検証することを目的とした。</p> <p>ヒト胃癌細胞株存在下で培養した脂肪細胞では、脂肪細胞分化マーカーの発現量が減少し、脂肪細胞前駆細胞マーカーの発現量が増加した。胃癌患者の腫瘍付近の大網でも同様に脂肪細胞分化マーカーの発現量が減少していた。これらの結果から、胃癌細胞が腹膜に転移する際には脂肪細胞が脱分化する可能性が示唆された。</p> <p>次に、この脱分化した脂肪細胞が胃癌細胞の悪性化を促す表現型を示すかを検討した。その結果、ヒト胃癌細胞存在下の脂肪細胞では、Cancer-associated fibroblast (CAF)マーカーである FSP1 の発現が増加するだけでなく、炎症性サイトカインである IL-6、PAI-1 の発現が増加していた。同様の脂肪細胞の表現型の変化は乳癌細胞の悪性化への関与が報告されていることから、これらの表現型の変化が胃癌細胞の悪性化を亢進する可能性が示唆された。そこで、脂肪細胞存在下でヒト胃癌細胞の悪性化が誘導されるかを検討した。その結果、脂肪細胞存在下で培養した胃癌細胞の浸潤能は亢進した。これらの結果から、脂肪細胞が胃癌細胞存在下で CAF 様細胞に表現型を変化させることで、胃癌細胞の悪性化を亢進させている可能性が示唆された。</p> <p>今後は、脂肪細胞の表現型の変化を引き起こす原因分子の特定を進め、さらに脂肪細胞で発現が増加する IL-6 の機能を阻害する薬剤によって胃癌細胞の悪性化を抑制できるかを検討する。これにより、早期胃癌患者の腹膜播種形成の予防、さらには治療のための相互作用阻害薬の開発を進めていく。</p>