

乳癌の浸潤・転移を促進する新たなメカニズムを発見
～線維芽細胞を標的にした乳癌治療法の開発へ～

順天堂大学大学院医学研究科分子病理病態学の折茂彰 准教授、産婦人科学の松村優子 助手らの研究グループは、乳癌の中に存在する線維芽細胞が癌の浸潤・転移を促進する新たなメカニズムを発見しました。これまで乳癌の浸潤・転移を促進する生体内のメカニズムはよくわかっていませんでしたが、本研究により、癌の中の線維芽細胞が、異なる性質を持った2種類の癌細胞の集合体（クラスター）を形成させることによって、癌の浸潤・転移を促進していることが明らかとなりました。本成果は、乳癌における線維芽細胞や癌細胞クラスターを標的とした転移治療の可能性を示し、今後の癌治療薬開発及び癌克服に向けて打開策を提示しました。



分子病理病態学 折茂准教授（右）と産婦人科学 松村助手

まず、ヒト乳癌由来線維芽細胞とヒト乳癌細胞を免疫不全マウスに共移植しました。その結果、癌内の線維芽細胞と共移植され形成された癌は、正常線維芽細胞と共移植された癌と比べて、増殖能、浸潤能や病巣より離れた臓器への転移能が高くなっていました。そこで、癌内の線維芽細胞を含んだ癌を免疫組織染色やフロサイトメトリー解析で調べたところ、性質の異なる2種類の癌細胞集団が生じていることがわかりました（図1）。1種類目は、細胞接着因子の発現の多い上皮系の表現型の Ehi タイプ、2種類目は上皮系および間葉系の両方の性質を有し浸潤能が高まった E/M タイプでした。

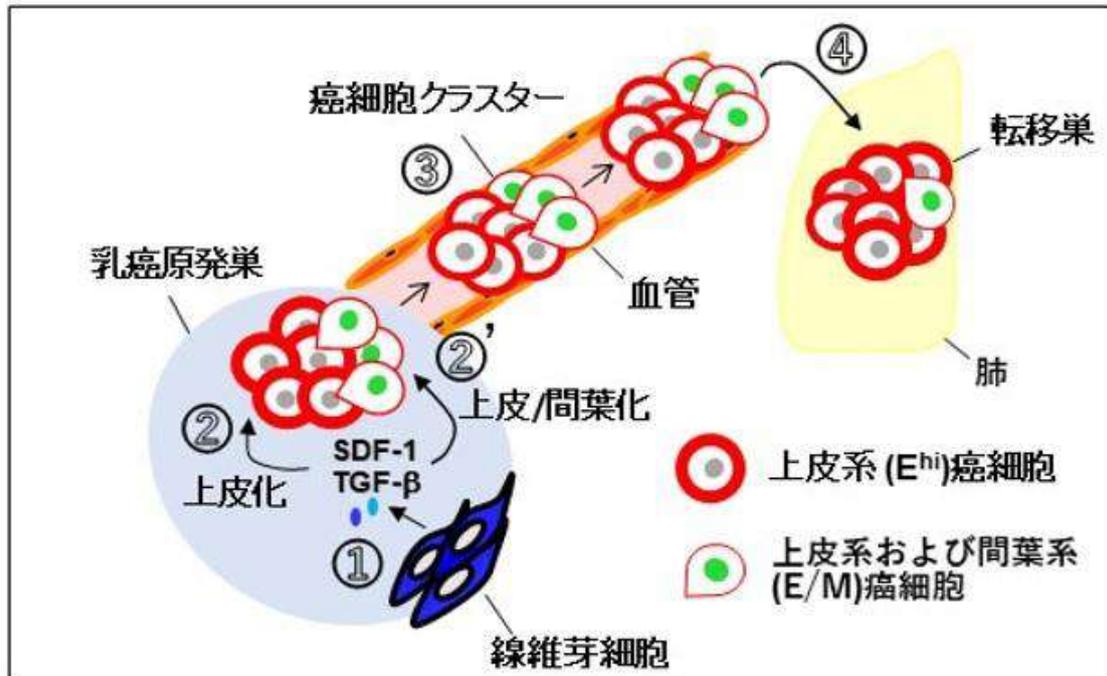


図1：本研究で明らかになった癌内の線維芽細胞の新規の乳癌浸潤・転移促進のメカニズム

次に、癌内の線維芽細胞がどのようにこれらの癌細胞集団を誘導しているかを調べるため、癌内の線維芽細胞で多量に発現している2種類のサイトカインである SDF-1

(stromal cell-derived factor 1) および TGF-β (transforming growth factor-β)が癌細胞の浸潤・転移に関与しているかを調べてみました。その結果、これらのサイトカインが添加された癌細胞が、E^{hi} および E/M タイプの癌細胞集団を誘導し、浸潤能を高めることを突き止めました。また、癌内の線維芽細胞と共に移植された癌細胞はクラスターを形成して血中に移行し、病巣より離れた臓器における転移コロニーの形成を促進することがわかりました。

さらに、癌内の線維芽細胞により誘導された E/M タイプの癌細胞集団では、転移巣を形成中にその多くが上皮系の表現型に戻ることで、転移コロニーの形成が促進されることがわかりました。また、E^{hi} および E/M タイプの癌細胞集団は Her2 タイプの乳癌患者の予後不良と有意な相関がありました。

以上の結果より、癌内の線維芽細胞が E^{hi} および E/M タイプからなる2種類の癌細胞のクラスターを形成し、癌の浸潤・転移を促進して予後不良の乳癌を進行させることが明らかになりました。

日文新聞发布全文 <https://www.iuntendo.ac.jp/news/20190827-01.html>

文：JST 客观日本编辑部翻译整理