



卵巢癌細胞が腹腔内転移巣で増殖する 新たなメカニズムを解明 ～癌細胞が誘発する脂肪細胞の脱分化プロセスと 癌進展への関与～

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長 門松 健治）産婦人科学の伊吉 祥平（いよし しょうへい）大学院生、吉原 雅人（よしはら まさと）特任助教、梶山 広明（かじやま ひろあき）教授、ベルリサーチセンター産婦人科産学協同研究講座の那波 明宏（なわ あきひろ）特任教授、同大トランスフォーマティブ生命分子研究所（ITbM）の山口茂弘（やまぐち しげひろ）教授らの研究グループは、卵巢癌腹膜転移巣での腫瘍増殖において脂肪細胞が悪性化に関与する新たなメカニズムを解明しました。

卵巢癌は婦人科領域における最も予後不良な癌腫の一つであり、腹膜播種を伴う特徴的な進展様式を示します。卵巢癌細胞は脂肪細胞に富んだ組織である大網や腸間膜に選択的に播種巣を形成し、そこで原発巣を上回る勢いで増殖することが知られており、このことが卵巢癌の根治を難しくする要因の一つとなっています。本研究では、転移巣に豊富に存在する脂肪細胞に着目し、卵巢癌細胞とのクロストークや癌細胞増殖に与える影響について検討を行いました。

その結果、悪性腹水の添加や卵巢癌細胞との共培養により、Wnt シグナル^{※3}が活性化されて大網由来脂肪細胞の脱分化プロセスが誘発され、大網脂肪細胞由来線維芽細胞（O-ADF）へと変化することを新たに見出しました。また、O-ADF と接することで、卵巢癌細胞の増殖能及び遊走能が亢進することも確認され、脂肪細胞に富んだ組織での卵巢癌増殖を支えるメカニズムの一つになっていると考えられました。こうした脱分化プロセスを標的とすることは、腹膜播種を伴う進行卵巢癌における新たな治療戦略になると考えられました。

本研究成果は、国際医学総合誌「International Journal of Cancer」（英国時間 2021 年 9 月 16 日付の電子版）に公開されました。

本研究は、日本学術振興会新学術領域研究（題番号: 17H04338, 19H03797, 20H03824）の助成を受けて行われました。

ポイント

○ 卵巣癌の多くは腹膜播種^{※1}をきたした進行期で発見される。播種先として脂肪細胞^{※2}を豊富に有する組織である大網や腸間膜への選択性を示し、そこで原発巣を上回る勢いで増殖するが、その詳細なメカニズムについては不明な点も多い。

○ 卵巣癌細胞が近隣に存在する大網脂肪細胞の脱分化プロセスを促進し、大網脂肪細胞由来線維芽細胞 (O-ADF) を誘導する。

○ 脱分化によって得られた O-ADF は卵巣癌細胞の増殖や遊走を促進し、腫瘍増殖に寄与する。

1. 背景

卵巣癌は婦人科領域における最も予後不良な癌腫の一つです。進行期で見つかることが多く、腹膜播種という多発性の微小転移を伴った状態で発見される例も多く存在します。腹膜播種巣の形成において、卵巣癌細胞は大網をはじめとする脂肪細胞に富んだ組織への高い選択性を示すことが知られています。特に大網においては、原発巣を凌ぐ勢いで腫瘍細胞の増殖が見られ、「大網ケーキ」と呼ばれる特徴的な病変を形成します。こういった播種病変の存在が、手術によって卵巣癌病変を取りきることを難しくし、治療の転帰を悪くする一因となっています。播種巣での腫瘍増殖における脂肪細胞の関与については、依然として不明な点も多く、新たなメカニズムの解明や新規治療標的の探究が求められています。

本研究では手術検体より得られた大網由来脂肪細胞を用い、卵巣癌細胞の増殖に与える影響について検討しました。

2. 研究成果

大網由来脂肪細胞を卵巣癌の症例で得られた悪性腹水存在下で培養すると、脂肪細胞から脂肪滴が抜け落ち、線維芽細胞様の細胞が出現することを確認しました。この現象は脂肪細胞を卵巣癌細胞とともに培養することでも促進されることが分かりました (図)。得られた細胞を大網脂肪細胞由来線維芽細胞 (O-ADF) と名付け、この細胞の特徴を調べたところ、癌関連線維芽細胞 (CAF) に特徴的な α -SMA が陽性となる一方、CD73、CD90、CD105 といった間葉系幹細胞に特徴的な表面マーカーも陽性となることが分かり、脱分化のプロセスが促進されていることが分かりました。また、阻害剤やリコンビナントタンパク質を用いた検討から、この脱分化プロセスに関わる因子として、Wnt シグナルが関与していることを確認しました。

次に O-ADF が卵巣癌細胞に与える影響について検討しました。O-ADF とともに培養すると卵巣癌細胞の増殖が促進されるとともに、遊走能も亢進することが確認されました。マウスを用いて生体環境を模した条件で検討を行っても、O-ADF が卵巣癌細胞の増殖を亢進させることが分かりました。また、腫瘍細胞や間質細胞から放出され腹水中に高い濃度で存在することが知られている TGF- β 1^{※4} を O-ADF に作用させると、こういった腫瘍促進能が更に活性化されることも確認されました。共培養した卵巣癌細胞のプロテオミクス解析を行ったところ、解糖系やペントースリン酸経路、DNA 複製といった腫瘍増殖に寄与するパスウェイのエンリッチメントが分かりました。

以上の結果から、卵巣癌細胞細胞によって脂肪細胞から誘導された O-ADF が、卵巣癌細胞自身の腫瘍性増殖に寄与していることが確認されました。

3. 今後の展開

今回の研究を通して、卵巢癌大網播種巣で腫瘍増殖が進むメカニズムの一因として、卵巢癌が大網の脂肪細胞に働きかけて脱分化を誘導し、自らの増殖をサポートする細胞を作り出している可能性があることが分かりました。したがって、この脱分化プロセスを標的とした新規治療戦略を構築できれば、既存の治療戦略とは異なる新たな治療戦略になると考えられます。

4. 用語説明

※1 腹膜播種：腹膜を覆う腹膜表面へ腫瘍細胞が「種を播いた」ように散布し、腹膜に転移巣を形成する卵巢癌に特徴的な転移形態。

※2 脂肪細胞：脂肪組織に存在する細胞で、内部に脂肪滴と呼ばれる脂質を貯蔵する細胞小器官を有する。

※3 Wnt シグナル：分泌性糖タンパク質のファミリーである Wnt が受容体に結合することで活性化し、胚発生や癌など多様な細胞機能に関与する。

※4 TGF- β 1：トランスフォーミング増殖因子- β 1。上皮間葉転換に関わる代表的な因子であり、細胞の分化や増殖にも関与する。

5. 発表雑誌

掲雑誌名：International Journal of Cancer

論文タイトル：Pro-tumoral behavior of omental adipocyte-derived fibroblasts in tumor microenvironment at the metastatic site of ovarian cancer

著者：Shohei Iyoshi^{1,2}, *Masato Yoshihara¹, Kae Nakamura^{1,3}, Mai Sugiyama⁴, Yoshihiro Koya⁴, Kazuhisa Kitami¹, Kaname Uno^{1,5}, Kazumasa Mogi¹, Sho Tano¹, Hiroyuki Tomita⁶, Keiji Kajiwara⁷, Masayasu Taki⁸, Shigehiro Yamaguchi^{7,8}, Akihiro Nawa⁴, and Hiroaki Kajiyama¹.

所属：¹Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

²Spemann Graduate School of Biology and Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany

³Center for Low-Temperature Plasma Sciences, Nagoya University, Nagoya, Japan

⁴Bell Research Center, Department of Obstetrics and Gynecology Collaborative Research, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

⁵Division of Clinical Genetics, Department of Laboratory Medicine, Lund University Graduate School of Medicine, Lund, Sweden

⁶Department of Tumor Pathology, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu, Japan

⁷Department of Chemistry, Graduate School of Science, Nagoya University, Nagoya, Japan

⁸Institute of Transformative Bio-Molecules, Nagoya University, Nagoya, Japan

DOI : <https://doi.org/10.1002/ijc.33770>

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Int_Jou_Can_210916en.pdf