



## 卵巢癌腹膜転移を腹膜環境の正常化により抑制する新規メカニズムを解明 ～間葉転換を起こした腫瘍促進的な腹膜中皮細胞を Vitamin (ビタミン) Dにより正常化～

名古屋大学大学院医学系研究科産婦人科学の北見 和久(きたみ かずひさ)大学院生(研究当時)、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、分子病理学・腫瘍病理学の榎本 篤(えのもと あつし)教授らの研究グループは、卵巢癌腹膜転移を腹膜環境の正常化により抑制する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<sup>\*1</sup>を伴う特徴的な進展様式を示します。腹膜播種は手術による完全切除が困難であり、化学療法による治療後もオカルトな癌細胞の温床となって再発することから、卵巢癌の根治を難しくする病態です。本研究グループは先行論文で、腹膜を覆う本来防御的な中皮細胞<sup>\*2</sup>が、癌由来のTGF- $\beta$ によって上皮間葉転換<sup>\*3</sup>を遂げ、癌促進的な働きをする癌関連中皮細胞に変化することを報告しています。本研究では、この癌促進的な中皮細胞と卵巢癌細胞の相互作用を制御することで腹膜播種を抑制できないか検討を行いました。

その結果、活性型 Vitamin D が中皮細胞の癌関連中皮細胞への変化を抑制すること、さらに癌関連中皮細胞の正常化を誘導することを発見しました。また癌関連中皮細胞が産生する細胞外基質トロンボスポンジン1が癌細胞の腹膜への接着と増殖を促進することを見出し、この相互作用を活性型 Vitamin D が抑制することを確認しました。これらの結果から、癌促進的な中皮細胞を正常化することが、卵巢癌の新しい治療戦略になり得る可能性を示しました。

この研究成果は、2022年4月26日付米国細胞外マトリックス学会雑誌「Matrix Biology」に掲載されました。なお、本研究は、日本学術振興会 新学術領域研究(題番号: 19H03797, 20K03824, 21K16788)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をきたした進行癌で発見されます。腹膜を一層に覆う中皮細胞は本来防御的な役割を果たしていますが、癌から分泌される因子によって上皮間葉転換し、癌を促進する癌関連中皮細胞に変化します。
- 癌関連中皮細胞は細胞外基質を産生し、癌細胞の腹膜への接着と増殖を促進します。
- Vitamin D は、中皮細胞から癌関連中皮細胞への変化を抑制するだけでなく、癌関連中皮細胞を正常化することで卵巣癌の腹膜播種形成が抑制されることを動物実験（マウス）で示しました。
- 腹膜環境の正常化により、卵巣癌の再発・増悪を予防できる可能性を示しました。

## 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あり、腹膜播種を伴う特徴的な進展様式を示します。腹膜播種は手術による完全切除が困難であり、化学療法による治療後もオカルトな癌細胞の温床となって再発することから、卵巣癌の根治を難しくする病態です。

癌細胞が原発巣である卵巣から遊離して腹水中を漂い、中皮細胞で覆われる腹膜や大網、腸間膜、横隔膜などに接着・増殖することで腹膜播種が形成されます。本研究グループはこれまでに、腹腔を覆う本来防御的な中皮細胞が癌由来の TGF- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ) によって上皮間葉転換 (EMT: epithelial-mesenchymal transition) を遂げ、癌関連中皮細胞 (CAM: cancer-associated mesothelial cell) に変化することを見出しました。CAM は腹膜表面のみならず腹膜播種の間質・癌微小環境に多数存在し、VEGF 分泌を介した悪性腹水の生成や、fibronectin 分泌を介した卵巣癌プラチナ耐性化に寄与し、癌促進的な役割を果たすことを明らかにしてきました。

Vitamin D は紫外線を浴びることにより皮膚で合成されるホルモンであり、カルシウムや骨の代謝に重要な役割を果たしています。他にも抗炎症作用や抗線維化作用などがあります。Vitamin D 補充が癌関連死亡率を低下させるという報告や、Vitamin D が癌間質をリプログラミングして化学療法の効果を高めるといった報告もあります。Vitamin D 製剤は骨粗鬆症などに広く用いられており、大きな副作用のない薬剤です。

本研究では、Vitamin D を用いて中皮細胞の EMT を制御して腹膜環境を正常化することにより卵巣癌腹膜播種を抑制できないか検討しました。

## 2. 研究成果

大網由来の中皮細胞に TGF- $\beta$  1 $\times$ 4 で EMT を誘導し癌関連中皮細胞に変化させました。癌関連中皮細胞は中皮細胞が持つ細胞表面の微絨毛を失い、卵巣癌細胞との接着が亢進することが分かりました。さらに癌関連中皮細胞と卵巣癌細胞を共培養すると、癌細胞増殖が亢進することが確認されました。一方、Vitamin D により EMT を抑制された中皮細胞は、微絨毛が保たれ、癌細胞の接着や増殖は抑制されることが分かりました。中皮細胞の遺伝子網羅解析から、トロンボスポンジン 1 という細胞接着や増殖に関わる細胞外基質が EMT に伴い亢進する一方、Vitamin D によって抑制されることが分かりました。

次にトロンボスポンジン 1 の関与を、癌関連中皮細胞における発現抑制や中皮細胞への蛋白添加による実験で確認したところ、トロンボスポンジン 1 が中皮細胞と癌細胞間の接着に重要な役割を

果たすことが明らかとなりました。メカニズムとして Vitamin D 受容体が TGF- $\beta$  パスウェイ下流の転写因子 Smad2/3 と競合して DNA への結合が阻害されることで、トロンボスポンジン 1 の発現が抑制されることが判明しました。また卵巣癌におけるトロンボスポンジン 1 発現量の多さは予後不良因子であり、卵巣癌原発巣よりも腹膜播種巣で発現量が多いことも分かりました。マウスを用いて卵巣癌の癌性腹膜炎を模した条件で検討を行うと、Vitamin D が中皮細胞のトロンボスポンジン 1 発現を抑制し、腹膜播種形成を抑制することを確認しました。また腫瘍由来のオルガノイドモデルとマウスを用いた検討で、Vitamin D が癌関連中皮細胞に間葉上皮転換 (MET) を誘導し、トロンボスポンジン 1 発現を正常化することを確認しました。

### 3. 今後の展開

今回の研究を通して、Vitamin D による腹膜環境の正常化が卵巣癌腹膜播種の新規治療法となる可能性が動物実験を含む様々な実験により明らかになりました。癌を標的とした化学療法や分子標的薬などの治療法との相乗効果も期待されます。Vitamin D 製剤はすでに臨床使用されている安全な薬剤であり、臨床試験を企画し、臨床的な効果の検証が期待されます。

### 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巣癌に特徴的な転移形態。

※2 中皮細胞：腹腔内（胸腔内）を単層状に覆う細胞。ヒアルロン酸などを分泌し、臓器同士または臓器と腹壁の摩擦を防ぐ役割を担う。

※3 上皮間葉転換：上皮細胞が上皮としての形質を失い間葉系の形質を獲得する現象。上皮細胞が有する細胞極性の消失、細胞間接着の減少、細胞遊走能の亢進などを特徴とする。

※4 TGF- $\beta$  1：トランスフォーミング増殖因子- $\beta$  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：Matrix Biology

論文タイトル：Peritoneal restoration by repurposing vitamin D inhibits ovarian cancer dissemination via blockade of the TGF- $\beta$ 1/thrombospondin-1 axis

著者：Kazuhisa Kitami<sup>1</sup>, \*Masato Yoshihara<sup>1</sup>, Satoshi Tamauchi<sup>1</sup>, Mai Sugiyama<sup>2</sup>, Yoshihiro Koya<sup>2</sup>, Yoshihiko Yamakita<sup>2</sup>, Shohei Iyoshi<sup>1,3</sup>, Kaname Uno<sup>1,4</sup>, Kazumasa Mogi<sup>1</sup>, Yoshiki Ikeda<sup>1</sup>, Akira Yokoi<sup>1,5</sup>, Nobuhisa Yoshikawa<sup>1</sup>, Kimihiro Nishino<sup>1</sup>, Kaoru Niimi<sup>1</sup>, Akihiro Nawa<sup>2</sup>, Atsushi Enomoto<sup>6</sup>, Hiroaki Kajiyama<sup>1</sup>

所属名：

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan. <sup>2</sup>Bell Research Center, Department of Obstetrics and Gynecology Collaborative Research, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan. <sup>3</sup>Spemann Graduate School of Biology and Medicine, University of Freiburg, Albertstr, Freiburg,

Germany. <sup>4</sup>Division of Clinical Genetics, Lund University, Sölvegatan, Lund, Sweden. <sup>5</sup>Institute for Advanced Research, Nagoya University, Nagoya, Aichi, Japan. <sup>6</sup>Department of Pathology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan.

DOI : 10.1016/j.matbio.2022.03.003

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Mat\\_220427en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Mat_220427en.pdf)