

第6回 北陸銀行若手研究者助成金 研究実績報告書

氏名	所属・職名		助成金額
北嶋 俊輔	がん進展制御研究所・特任助教		800,000円
研究課題名	RBによる細胞微小環境制御を介したがん悪性化制御機構の解明		
研究の概要	<p>これまでに、p53欠損マウス由来筋線維芽肉腫細胞においてRBを追加的に不活性化することにより、がん幹細胞様の未分化状態（幹細胞様スフィア形成活性陽性）を誘導することに成功した。その後の全RNAシーケンス解析から、RB不活性化によるがん幹細胞様活性の誘導はIL-6, CCL2等のサイトカインシグナルに強く依存していることを明らかにした。</p> <p>本研究の目的は、これらRB不活性化により誘導されるサイトカインが、がん微小環境形成を介したがん悪性進展に与える影響を解明することである。これにより、RB不活性化が、細胞周期制御の異常や未分化性獲得という細胞自律的な作用のみならず、炎症性微小環境の形成という非細胞自律的な作用を介して、がんの悪性化を促進することを示す。</p> <p>本研究では、RB不活性化により誘導されるサイトカインの中でも特にCCL2に着目し、宿主側においてCCR2(CCL2受容体)を欠損する同種同系移植モデル、およびCCR2欠損マウス×RB依存的発がんモデルマウスを用い、生じたがん組織中の微小環境を詳細に観察することにより、CCL2制御を介したRBの非細胞自律的機能および、それらががん悪性進展に与える影響を解析した。</p>		
研究の成果	<p>① p53欠損マウス由来筋線維芽肉腫細胞を野生型マウスに同種同系移植した場合、コントロール細胞と比較してRB不活性化細胞では、がん組織中にマクロファージ、好中球を始めとする免疫担当細胞の遊走および血管新生の亢進が観察された。</p> <p>② 全RNAシーケンス解析の結果、代表的な免疫担当細胞に対する化学誘因物質であるCCL2が、RB不活性化により誘導されるが、一方でCCR2(CCL2受容体)の発現は、腫瘍細胞のものにはほぼ見られないことが明らかになった。これらの結果から、誘導されたCCL2は腫瘍細胞自身ではなく、腫瘍微小環境を構成する周辺組織に対して作用している可能性が高いと考えられた。そこで、p53欠損マウス由来筋線維芽肉腫細胞の同種同系移植を、CCR2欠損マウスを宿主として行ったところ、野生型マウスを宿主とした場合と比較して、免疫担当細胞の遊走および腫瘍形成が顕著に抑制された。これらの結果から、RB不活性化によりCCL2発現誘導が、炎症性微小環境の形成を促進し、がん悪性化に寄与することが示唆された。</p> <p>③ ヒト乳癌細胞株MCF7およびヒト乳癌患者由来初代培養細胞においても、RB不活性化によりCCL2が誘導されることを明らかにした。またデータベース解析により、乳癌亜型の1つで、最も予後が悪いとされるTriple negative typeにおいて、RBの発現が低くCCL2の発現が高いことを明らかにした。</p>		
研究成果発表状況	<p>○学術論文 Kitajima, S., Kohno, S. et al. Undifferentiated state induced by Rb-p53 double inactivation in mouse thyroid neuroendocrine cells and embryonic fibroblasts. Stem Cells in press.</p> <p>○学会発表 Kitajima, S. and Takahashi, C. International Symposium on Tumor Microenvironment-Crosstalk between host and malignant cells, 2014年11月 Kitajima, S., Yoshida A., Kohno, S., Suzuki, S., Gotoh, N., Tanaka, T. and Takahashi, C. 第73日本癌学会学術総会、2014年9月</p>		
経費の執行状況	区 分	執行額(円)	備 考
	実験用消耗品 その他 旅費	709,890 12,000 78,110	試薬、ピペットマン 外 学会参加費 パシフィコ横浜 外