

Human Vascular Adventitial Fibroblasts containing Mesenchymal Stem/Progenitor Cells as a possible origin of Cancer Stromal Fibroblasts

(がん間質線維芽細胞の起源になり得るヒト血管外膜線維芽細胞は、間葉系幹細胞/前駆細胞を有する)

2008年3月終了

先端生命科学専攻 がん先端生命科学分野

66547 星野 歩子

指導教員 落合 淳志

キーワード：がん間質線維芽細胞, 間葉系幹細胞/前駆細胞, 血管外膜線維芽細胞, 分化

【目的】

がん組織には、がん細胞のみならず線維芽細胞・血管・炎症細胞からなるがん間質がある。肺がん・膵臓がん・乳がんなどのがん種では、がん間質ががん組織内の大部分を占める。近年、がんと間質細胞が作り出すがん微小環境はがん発生・進展に深く関わっていることが明らかとなってきた。これらのがんにおけるがん治療を考えると、がん細胞のみに着目するのではなくがん間質も含めたがん組織全体を把握することは必須である。がん間質を構成する細胞の中で、血管についての知見は多く、血管が栄養供給源としてがん組織の進展に寄与するという報告もある。しかしながら、がん間質には筋線維芽細胞が多くみられるという知見はあるが、その線維芽細胞の生物学的特徴を詳細に調べた研究は少ない。また、がん間質に含まれる線維芽細胞の由来も定かではない。

ヒトのがん病理組織切片では血管外膜の線維芽細胞が、がん間質線維芽細胞に連続的に移行している組織像がしばしばみられることより、血管外膜細胞はがん間質に成り得る細胞集団の一つである可能性が高い(Figure 1)。本研究ではがん間質線維芽細胞の起源の一つと考えられるヒト血管外膜細胞の生物学的特徴を明らかにするとともに、がん細胞との相互作用について検討することを目的とする。

【結果】

ヒト肺動脈血管外膜線維芽細胞の特徴

1) 初期培養したヒト肺動脈血管外膜由来細胞は、*in vitro* で線維芽細胞類似の細胞形態であり、CD29・CD44・CD105 陽性、CD3・CD14・CD20・CD34・CD45・CD68・CD117・CD133 陰性であった。2) *in vitro* migration assay では、がん細胞の培養上清に対し遊走能を示した。3) 又、8種類のサイトカインでの検討では PDGF-bb に最も高い遊走能を示した。4) 肺動脈血管外膜線維芽細胞は、脂肪細胞、骨芽細胞、筋線維芽細胞への分化誘導が可能であった。このことから、正常の肺組織由来線維芽細胞は持たないが、血管外膜線維芽細胞は間葉系幹細胞/前駆細胞を有することがわかった。

血管外膜線維芽細胞とがん細胞の相互作用(mouse xenograft model)

1) ヒト血管外膜線維芽細胞をヒト肺がん細胞株 A549 と共にマウス皮下に移植した結果、A549 単独移植群と比較して、腫瘍体積を約3倍増加させることが確認できた。これは、間葉系幹細胞

を有さない正常の肺組織由来線維芽細胞を A549 と移植した群に比べても腫瘍体積は大きかった (Figure 2)。2) マウス皮下に移植後 2 週間の、移植腫瘍中の増殖細胞を免疫染色により評価した。その結果、血管外膜線維芽細胞と共に移植した移植腫瘍中の増殖率は A549 単独群に比べて有意に高いことがわかった (Figure 3)。

【考察・今後の展望】

以上より、ヒト肺動脈血管外膜線維芽細胞はがん組織内に積極的に動員され、腫瘍増殖に寄与している可能性が示唆された。又、ヒト肺動脈血管外膜線維芽細胞には間葉系幹細胞/前駆細胞が含まれていることが判明した。正常の肺組織由来線維芽細胞と比較しても血管外膜線維芽細胞と共にマウス皮下に移植した群の腫瘍体積が大きくなったことより、我々は間葉系幹細胞が腫瘍増殖に寄与しているのではないかと考えている。

今後、どのような相互作用を介して血管外膜線維芽細胞が腫瘍体積の増加に寄与しているかの検討を進めていきたい。更に、当研究室においてリンパ管マーカーである podoplanin が肺がん患者の間質で陽性率が高い程予後不良であること、及び肺がん細胞付近の血管外膜に podoplanin 陽性が含まれていることが分かった。このことより、新たな展望として、血管外膜線維芽細胞の podoplanin 陽性細胞と陰性細胞を単離しそれぞれががん細胞と共にマウス皮下に移植した際に腫瘍体積にどのように影響を与えるかも検討したい。

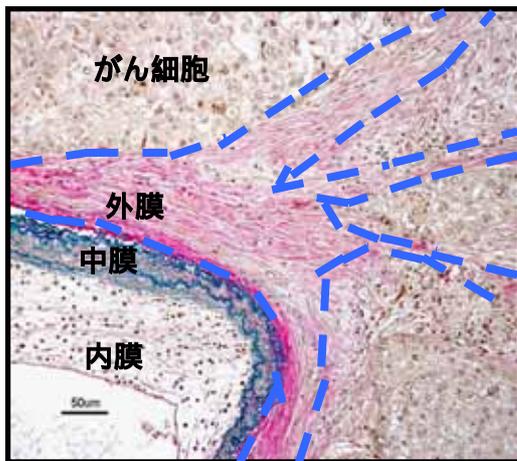


Figure1. 血管外膜ががん間質に連続的に移行している (ヒト肺がん組織切片)

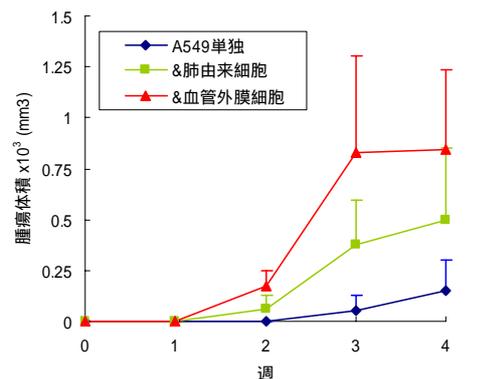


Figure2. マウス皮下の腫瘍体積

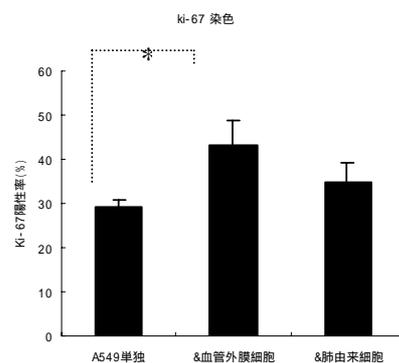


Figure3. 2 週目腫瘍の増殖率

発表論文

Human vascular adventitial fibroblasts contain mesenchymal stem/progenitor cells
 Ayuko Hoshino, Haruki Chiba, Kanji Nagai, Genichiro Ishii, and Atsushi Ochiai
Biochemical and Biophysical Research Communications, in press