

平成21年 5月25日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591540
 研究課題名 (和文) 消化器癌においてNotchシグナルの果たす役割の多様性
 研究課題名 (英文) Multivalent roles of Notch signals in Gastrointestinal cancers
 研究代表者
 伊丹 淳 (ITAMI ATSUSHI)
 京都大学・医学研究科・講師
 研究者番号：40362511

研究成果の概要：Notchシグナルは、消化器癌の増殖を亢進あるいは抑制し、多様な働きをすることが謎であった。今回我々は、その多様性のひとつのメカニズムとして、癌細胞と間質細胞の相互作用の可能性を提示した。癌細胞および間質細胞のどちらがNotchリガンドを持ち、どちらが受容体を持つのかで、異なった振る舞いをすることを示した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研ひの分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：食道外科学、膵臓外科学

1. 研究開始当初の背景

膜タンパク Notch は、隣接した細胞の膜結合タンパクであるリガンドからの刺激により、胎生期や初期発生において、細胞の分化・増殖・生存にかかわる因子である。幹細胞の維持、細胞の二者選択の運命の決定・分化の促進がその主な役割である。Notchシグナルと癌のかかわりにおいては、ある状況下では、tumor suppressor として働き、別の状況では、oncogene として働く。この極めて特徴的なシグナルの働きの多様性を解明することは、重要だと考えられた。

2. 研究の目的

Notchシグナルの働きを、近接する癌細胞同士の刺激として捉えるだけでなく、癌組織を構成する他の細胞との相互関係として捉えて解析することを考えた。そこで、癌細胞と間質細胞の相互作用を調べて、間質細胞によって、癌細胞との相互関係に多様性が生じるのかどうかを調べることを目的とした。

3. 研究の方法

我々は、間質細胞には、少なくとも2種類以上存在する可能性を示唆してきた (Kamo N, et al. Two populations of Thy1-positive

mesenchymal cells regulate the in vitro maturation of hepatic progenitor cells. *Am J Physiol Gastr Liver Physiol.* 292: G526-534, 2007.)。その際に、表面マーカーである podoplanin を指標とする。podoplanin 陽性細胞と陰性細胞は、FACS ソーターを用いて、分離培養した。今回は、特にマウスの間質細胞としてよく用いられる OP9 細胞を代表的な間質細胞として用いた。癌細胞と podoplanin 陽性細胞と陰性細胞との in vivo における作用を調べ、次いで癌細胞、podoplanin 陽性・陰性細胞の Notch および Notch リガンドの発現を RT-PCR で調べた。

4. 研究成果

消化器癌の間質細胞を初代培養すると、形態的に2種の間質細胞が存在することが観察される。以前に当研究室で報告した間質マーカー-podoplanin によって2種が区別されることが示唆された。株化されたマウス間質細胞 OP9 を FACS を用いて podoplanin+細胞と podoplanin-細胞に分離培養した。これら細胞株のみでは、ヌードマウスへの移植性はない。しかし、大腸癌細胞株 HCT116 と podoplanin-細胞とを同時に移植すると、HCT116 のみより腫瘍の増大が誘導された。一方で、HCT116 と podoplanin+細胞を移植した場合は、HCT116 の腫瘍の増大を抑制することがわかった。大腸癌細胞の多くが、Notch1 を発現しており、そのリガンドについて、podoplanin+および podoplanin-細胞におけるすべての Notch リガンドの発現を比較した。結果、Delta-like4 の発現が podoplanin-で亢進していることがわかった。

【この研究の意義】Notch の働きの多様性が、癌細胞と間質細胞の相互作用によるものである可能性が示唆された。特に、Delta-like4 という特定のリガンドの作用が同定されたことによって、今後創薬の可能性が開けた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

1. Itami A, et al. Multimedia article. Upper mediastinal lymph node dissection for esophageal cancer through a thoracoscopic approach. *Surg Endosc.* 22, 2741-2741, 2008.
2. Kawamura J, Nagayama S, Nomura A, Itami A, et al. Long-term outcomes of

peripheral arm ports implanted in patients with colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 13,349-354, 2008.

3. Hosogi H, Nagayama S, Kawamura J, Koshiya Y, Nomura A, Itami A, et al. Molecular insights into Peutz-Jeghers syndrome: two probands with a germline mutation of LKB1. *J Gastroenterol.* 43, 492-497, 2008.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊丹 淳 (ITAMI ATSUSHI)
京都大学・医学研究科・講師
研究者番号：4 0 3 6 2 5 1 1

(2) 研究分担者

渡辺 剛 (WATANABE GO)
京都大学・医学研究科・准教授
研究者番号：5 0 2 9 3 8 6 6