

令和 6 年 6 月 28 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06963

研究課題名（和文）腫瘍産生分泌小胞が整えるがん微小環境に着目したDSRCT肝転移成立維持機構の解明

研究課題名（英文）Investigation of the mechanism of the establishment and maintenance of DSRCT liver metastasis

研究代表者

山本 洋平（Yamamoto, Yohei）

秋田大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：70400512

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：線維形成性小細胞腫瘍は、若年男性の腹腔内に発生する治療抵抗性の稀な肉腫で、massiveな肝転移が予後不良因子の一つと言われている。この肉腫の肝転移成立・維持については不明な点が多い。我々は、がん微小環境の制御因子である腫瘍産生分泌小胞に着目し、線維形成性小細胞腫瘍の肝転移成立・維持を促進する機構を明らかにすることを目標としている。そのために行うin vivo / in vitro実験には、腫瘍由来の株細胞が不可欠である。我々は、国内の研究機関と交渉して研究試料の提供に関する覚書を結んだ上で、株細胞を入手した。現在、腫瘍産生分泌小胞を超遠心法で単離するために、株細胞を大量に培養中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者が経験し報告した2例の線維形成性小細胞腫瘍剖検症例においても、肝転移巣が初診時から発見され、剖検時には肝実質を半分以上置換するほど著しく認められた。この肝転移により、症例1では高度の肝不全が、症例2では門脈圧亢進症に続発した胃静脈瘤破裂による出血性ショックが起こった。以上の事実から、線維形成性小細胞腫瘍の腫瘍組織には、肝転移の成立・維持を促進する固有の機構が存在する可能性が示唆される。転移成立・維持を促進する因子を特定できれば、これらを制御することにより、肝内における腫瘍細胞のviabilityを低下させ、肝転移を有する大多数のDSRCT患者の治療戦略を改善できる。

研究成果の概要（英文）：Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) is a rare and refractory sarcoma which arising from peritoneal cavity of young male. One of the poor prognosis decision factors is liver metastasis. We aim to investigate the mechanism of the establishment and maintenance of DSRCT liver metastasis, especially focusing on the tumor producing extracellular vesicles.

研究分野：病理学

キーワード：線維形成性小細胞腫瘍 腫瘍産生分泌小胞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT)は若年男性の腹腔内に発生する治療抵抗性の稀な肉腫で、病理組織学的には豊富な膠原線維の増生を伴う小型円形腫瘍細胞の増殖を特徴とし、また分子生物学的には染色体転座によるキメラ遺伝子産物 EWSR1-WT1 の発現を示し、Ewing's family of tumors に属する。腫瘍の局在する範囲が予後を左右する因子として重要で、限局性の病変が完全切除された場合は長期生存が期待できるが、ほとんどの症例では腫瘍が腹腔内に広く進展し、かつ複数臓器への転移成立後に発見されるため、外科的切除を含めた集学的療法を行っても生存期間中央値は 17 から 25 か月である。転移先としては肝臓が高頻度に見られ、肝転移の有無は病期分類の 1 項目に挙げられている。最近、申請者が経験し報告した 2 例の剖検症例においても、肝転移巣が初診時から発見され、剖検時には肝実質を半分以上置換するほど著しく認められた(Pathol Int. 2020 Mar;70:171-178.)。この肝転移により、症例 1 では高度の肝不全が、症例 2 では門脈圧亢進症に続発した胃静脈瘤破裂による出血性ショックが起こった。以上の事実から、DSRCT の腫瘍組織には、肝転移の成立・維持を促進する固有の機構が存在する可能性が示唆される。この機構を同定し、制御する方法を発見すれば、肝転移を有する大多数の DSRCT 患者の予後を改善することができる。

悪性腫瘍細胞が増殖・浸潤・転移していく際には、腫瘍細胞とその周囲の組織から形成されるがん微小環境が重要な役割を果たしている。周囲の組織は、炎症細胞、血管内皮細胞、リンパ管内皮細胞、線維芽細胞、細胞外基質などにより構成される。一般に、悪性腫瘍細胞が転移する臓器は、腫瘍細胞の種類や組織型により異なることが知られていて、このような腫瘍の性質を臓器特異的転移と呼ぶ。臓器特異的転移を促進する因子としては、ケモカインとその受容体が知られてきた。例えば CCR7 を発現する癌細胞は、そのリガンドである CCL19, CCL21 を高発現するリンパ節に転移する。ところが近年、この臓器特異的転移に腫瘍細胞由来の分泌小胞が深く関与する事例が頻繁に報告されるようになった。その 1 例として、星野らは、元来臓器特異的転移を示す腫瘍細胞が分泌する小胞は、その特定の臓器を構成している細胞に取り込まれて、腫瘍細胞が転移しやすいがん微小環境を構築していることを証明した(Nature. 2015 Nov 19;527:329-35.)。例えば肝転移しやすい乳癌細胞の分泌する小胞は、肝臓に常駐するマクロファージである Kupffer 細胞に取り込まれて、この細胞を活性化させていた。この選択的取り込みの際には、分泌小胞が持つ特定の細胞接着分子インテグリンが利用されていた。DSRCT においても、腫瘍細胞が産生する分泌小胞依存性の臓器特異的転移が起こっている可能性がある。

### 2. 研究の目的

我々は、がん微小環境の制御因子である腫瘍産生分泌小胞に着目し、線維形成性小細胞腫瘍の肝転移成立・維持を促進する機構を明らかにすることを目標としている。

### 3. 研究の方法

我々は、DSRCT腫瘍細胞の分泌する小胞が肝組織の特定の細胞に取り込まれ、この結果腫瘍細胞の肝転移が成立・維持しやすいがん微小環境が構築されるという仮説を証明するために、in vivo / in vitro実験を計画している。そのための実験材料として、腫瘍由来の株細胞が不可欠

である。線維形成性小細胞腫瘍由来の株細胞は、国内外で数種類しか存在していない。そのうち最も広く研究に利用されている株細胞を、国内の研究機関と交渉して研究試料の提供に関する覚書(MTA)を結んだ上で、入手した。

#### 4．研究成果

現在、腫瘍産生分泌小胞を超遠心法で単離するために、インキュベーターを用いて株細胞を大量に培養中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Maya Suzuki, Yohei Yamamoto, Aki Nishijima-Matsunobu, Yohei Kawasaki, Hiroyuki Shibata, Yasufumi Omori	4. 巻 13
2. 論文標題 A curcumin analogue GO-Y030 depletes cancer stem cells by inhibiting the interaction between the HSP70/HSP40 complex and its substrates	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 434-446
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/2211-5463.13550	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山本夏子、安部恭子、山本洋平、 新山幸俊
2. 発表標題 術後認知機能に対するアストロサイト活性化阻害薬ON0-2506の効果
3. 学会等名 第27回日本神経麻酔集中治療学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Miura Masahito, Yamamoto Yohei, Hatakeyama Haruka, Suzuki Maya, Omori Yasufumi
2. 発表標題 An autopsy case of Ophelia syndrome
3. 学会等名 第112回日本病理学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Miura Masahito Yamamoto Yohei Suzuki Maya Hatakeyama Haruka Ito Ayumi Omori Yasufumi
2. 発表標題 An autopsy case of PARS2-associated mitochondrial disease
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	大森 泰文  (Omori Yasufumi)  (90323138)	秋田大学・医学系研究科・教授   (11401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------