

Peritoneal Dissemination Requires an Sp1-Dependent CXCR4/CXCL12 Signaling Axis and Extracellular Matrix-Directed Spheroid Formation

笠木, 勇太

<https://hdl.handle.net/2324/1654704>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



KYUSHU UNIVERSITY

氏名：笠木 勇太

論文名：Peritoneal Dissemination Requires an Sp1-Dependent CXCR4/CXCL12 Signaling Axis and Extracellular Matrix-Directed Spheroid Formation

(腹膜播種形成には Sp1 依存的 CXCR4/CXCL12 カスケードと細胞外基質由来のスフェロイド形成が必須である)

区分：甲

論文内容の要旨

【背景】腹膜播種は消化器癌の最も進行した病態の1つで、既存の治療に抵抗性を示し予後不良である。播種の標的部位として、大網に存在する大網乳斑(milky spot)が知られているが、臨床では腸間膜や後腹膜への播種も認め、その詳細な形成メカニズムはわかっていない。【目的】播種形成の分子メカニズムを明らかとし、それに基づいた治療を検討する。【方法】マウス大腸癌細胞株 CT26 で腹膜播種モデルを作成し、各種検討行った。【結果】1)腹腔内注射された癌細胞は大網の milky spot がある narrow fat tissue stripes に生着するだけでなく、milky spot のない腸間膜上の傍血管脂肪織に生着し、CXCR4 抑制因子の AMD3100 に感受性があり、腹膜播種形成に milky spot は必須でないことがわかった。2)SCF/CXCL12 共陽性となる CAR 様細胞が腸間膜上の傍血管脂肪織に存在し、同部位指向性に播種が形成されることを発見した。3)腹腔内の IV 型コラーゲン、血漿性フィブロネクチンの共作用によって、3-6 時間で癌細胞のスフェア形成が起こることを明らかとした。4)スフェア形成は転写因子 Sp1 依存的 CXCR4 発現を強力に促進することがわかった。5)CAR 様細胞に直接的に、CXCR4/CXCL12 系依存的な播種転移を、ヒト癌細胞および腸間膜でも観察した。【考察】早期あるいは一時的なスフェア形成、ならびに Sp1/CXCR4/CXCL12 シグナル系の抑制が、腹腔内の癌細胞の抗癌剤感受性を向上させると考えられ、それらの抑制が腹膜播種の新規治療標的となることが示唆された。