

Pancreatic stellate cells reorganize matrix components and lead pancreatic cancer invasion via the function of Endo180

肥川, 和寛

<https://hdl.handle.net/2324/1931796>

出版情報：九州大学, 2017, 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）



氏 名： 肥川 和寛

論 文 名： Pancreatic stellate cells reorganize matrix components and lead pancreatic cancer invasion via the function of Endo180

(膵星細胞は、Endo180 の機能を介して細胞外マトリックスを再構成し、
膵癌細胞の浸潤を導く)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

癌浸潤を先導する“リーディングセル”と呼ばれる特定の細胞集団が存在するが、その詳細なメカニズムは解明されていない。我々は、膵癌におけるリーディングセルを同定し、リーディングセルがどのように膵癌細胞の間質への浸潤を先導し、促進しているかを明らかにした。膵癌の豊富な細胞外マトリックス (extracellular matrix; ECM) を再現するため、コラーゲンゲルを用いて3次元共培養モデルを作成した。3次元共培養モデルにおいて、膵星細胞 (Pancreatic stellate cell; PSC) はコラーゲンマトリックスに浸潤し、膵癌細胞はPSCを追従するように浸潤した。さらに、浸潤するPSCは、ECMリモデリングによってコラーゲン線維配列を変化させ、浸潤方向と平行なコラーゲン線維を増加させた。PSCのECMリモデリング因子の一つとしてEndo180を同定した。Endo180は膵癌細胞よりPSCに高発現であり、Endo180をノックダウンしたPSCは浸潤能が低下し、それに伴って膵癌細胞の浸潤も減少した。さらに、Endo180をノックダウンしたPSCではミオシン軽鎖IIのリン酸化が減少していた。膵癌細胞とPSCをヌードマウスの膵臓へ同所移植したところ、Endo180ノックダウンPSC群では有意に腫瘍形成能が低下し、腫瘍浸潤境界におけるコラーゲン線維配列の変化が抑制された。これらの結果から、PSCはEndo180-MLC2の働きを介したECMの物理的なリモデリングによってコラーゲン線維配列を変化させ、リーディングセルとして膵癌細胞の浸潤を先導していることが示唆された。