

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 の物理的なり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。