

Fibronectin mediates activation of stromal fibroblasts by SPARC in endometrial cancer cells

吉田, 祥子

<https://hdl.handle.net/2324/4784449>

出版情報 : 九州大学, 2021, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : (c) The Author(s). 2021 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

氏名： 吉田 祥子

論文名： Fibronectin mediates activation of stromal fibroblasts by SPARC in endometrial cancer cells

(子宮内膜癌細胞で発現するSPARCが引き起こす間質線維芽細胞の活性化にファイブロネクチンが関与する)

区分： 甲

論文内容の要旨

Matricellular glycoproteinのSPARCは細胞と細胞外マトリックスの相互作用を媒介する分泌タンパク質の一つである。さまざまな癌腫の間質組織および癌細胞で高いSPARC発現が認められているが、癌細胞のSPARCの機能は癌種によって異なる報告があり議論の分かれるところである。我々はこれまで子宮内膜癌に幹細胞様の細胞が存在すること、同細胞にSPARCが高発現していること、SPARCを強制発現させた子宮内膜癌細胞をヌードマウス皮下へ移植実験すると豊富に増生した間質組織をもつ腫瘍が形成されることを報告してきた。SPARCを発現する腫瘍周囲で間質組織が増生していることに着目し、子宮内膜癌細胞におけるSPARC発現の機能的評価とSPARCを発現した癌細胞が間質組織へ与える影響について検討を行うこととした。子宮内膜癌細胞にSPARCを強制発現させるとAKTのリン酸化と上皮間葉転換を誘導した。また、SPARC発現細胞ではファイブロネクチンの発現が誘導されていた。次にin vitroでの共培養系を用いて、子宮内膜癌細胞のSPARC発現が周囲の間質線維芽細胞に及ぼす影響を評価した。正常線維芽細胞とSPARCを強制発現させた子宮内膜癌細胞の共培養により、線維芽細胞が活性化された。このため、線維芽細胞の活性化にSPARCが関与していると考え、SPARCを発現した子宮内膜癌細胞の培養上清から分泌されたSPARCの免疫除去を行なったが、線維芽細胞の活性化にほぼ変化を認めなかった。また、正常線維芽細胞にリコンビナントのSPARCを加えても線維芽細胞の活性化が認められなかった。これらの結果から、SPARC以外の外因性因子が線維芽細胞の活性化に影響していると考えられた。SPARC発現細胞で分泌タンパク質の一つであるファイブロネクチンの発現が増強していたことから、ファイブロネクチンの作用を検討した。正常線維芽細胞をファイブロネクチン上で培養すると、線維芽細胞にある程度の活性化を認めたが、さらにSPARCを加えると線維芽細胞が有意に活性化された。また、SPARC発現子宮内膜癌細胞から分泌されるSPARCを免疫除去すると共にファイブロネクチンの発現を抑制した場合にのみ線維芽細胞の活性化が抑制された。これらの結果から、SPARCを発現した子宮内膜癌細胞から豊富に分泌されるファイブロネクチンの存在下においてのみ、SPARCが線維芽細胞を活性化させることが示唆された。以上より、子宮内膜癌細胞の遊走や浸潤に癌細胞のSPARC発現とファイブロネクチンによる間質の線維芽細胞の活性化が関与する可能性が示唆された。