

## 「異分野融合セミナー・腫瘍分子生物学セミナー」を開催

2022年12月12日

12月12日（月）、金沢大学がん進展制御研究所4F会議室において、京都大学医学部附属病院 消化管外科 板谷喜朗 先生をお招きして、異分野融合セミナー・腫瘍分子生物学セミナーを開催しました。

セミナーでは、まず、北海道大学客員教授・石川県立大学客員教授・本研究所研究協力員 岡崎敏郎 先生より、大腸癌におけるスフィンゴ脂質代謝について基礎的なお話しをしていただき、ついで、板谷先生より、「大腸癌腫瘍微小環境における好中球の腫瘍促進機能」という演題で、分子標的薬による大腸癌治療における好中球の役割や臨床的問題を解決するためにデザインされたマウスモデル等について講演していただきました。練達の外科医の視点から基礎研究を俯瞰する、大変有意義なセミナーとなりました。セミナーには、研究所内外の教職員、大学院生等 25 名が参加し、活発な質疑応答や意見交換が行われました。



板谷喜朗 先生



岡崎敏郎 先生



高橋智聡 先生



# 異分野融合研究セミナー・腫瘍分子生物学セミナー

## 大腸癌腫瘍微小環境における好中球の腫瘍促進機能

京都大学 医学部附属病院 消化管外科 板谷 喜朗

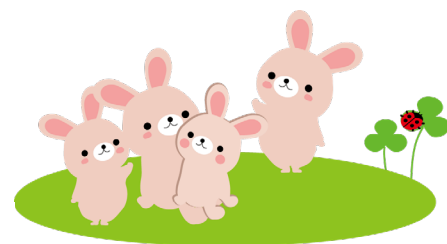
令和4年12月12日(月) 17時~18時 がん進展制御研究所 4階会議



大腸癌は日本人のがん死原因の上位に位置する。原発に留まっているうちは根治切除可能なことがほとんどであるが、遠隔臓器へ転移を来すと根治は困難である。従来予後不良患者の同定は臨床病理所見などをもとに行い、WHOのTNM分類がそれにあたる。近年の生化学や遺伝子工学の躍進的な進歩に伴い、大腸癌は分子サブタイプで分類され(CMS, consensus molecular subtype)、なかでも間質型と呼ばれるCMS4は強いTGF- $\beta$ 活性と血管新生を特徴とし、化学療法耐性を有し予後不良なグループとして認識される。

大腸癌発癌はVogelsteinらが提唱したadenoma-carcinoma sequenceによる経路に沿って進展する例が大半である。つまり、大腸上皮のAPC遺伝子変異によるadenoma形成に始まり、KRAS、SMAD4、p53などの遺伝子異常の蓄積により悪性化、浸潤、転移を来す。我々はSMAD4欠損大腸癌においてケモカインCCL15、CXCL1/8などの分泌が亢進し、対応する受容体CCR1やCXCR2を有する骨髄由来細胞が腫瘍微小環境に集簇し、大腸癌の浸潤・転移が促進されることを見出した。これらは従来TAN(tumor-associated neutrophil)やMDSC(myeloid-derived suppressor cells)と呼ばれているpopulationと一致する。さらにApc/Smad4欠損マウスに一過性に大腸炎を引き起こすDSS(dextran sulfate sodium)を投与することによってCMS4類似の強い間質反応を伴う大腸癌が形成される。この時、癌細胞から分泌されたG-CSFにより腫瘍微小環境に強い好中球浸潤が誘導され、血管新生阻害剤耐性を発揮することが分かった。さらにマウス消化管上皮特異的にKRAS/PTEN変異を誘導すると、自然発生した腸癌が肝転移し、転移巣ではG-CSF発現が著明に亢進していた。

NLR(neutrophil-to-lymphocyte ratio)が大腸癌の予後不良因子となることが知られる。基本的に好中球は癌の進展を促進すると考えられる。我々は大腸癌腫瘍微小環境の好中球の腫瘍促進機能を中心に研究してきた。大腸癌治療の中心はいまだ外科的切除ではあるが、実臨床に即した様々なマウスモデルを用いた研究を推進することによって、切除不能大腸癌の新しい治療方法の開発につながる可能性がある。



主催：新学術創成研究機構 高橋智聡、三代憲司、Dominic Voon

岡崎敏郎(がん進展制御研究所研究協力員、北海道大学客員教授、石川県立大学客員教授)

問い合わせ：がん進展制御研究所 腫瘍分子生物学研究分野 高橋智聡 (6750)