

Metastatic seeding of human colon cancer cell clusters expressing the hybrid epithelial/mesenchymal state

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2016-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 水越, 幸輔 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001867

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1724 号

E-cadherin expression mediates metastatic seeding of multicellular clusters of patient-derived primary colon cancer cells

(E-cadherin の発現は患者由来大腸癌細胞クラスターの転移形成を媒介する)

水越 幸輔 (みずこし こうすけ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

様々なヒト上皮系癌腫において、上皮間葉移行を介して間葉系細胞の表現型を獲得することが癌の播種転移様式に重要であることが広く知られている。一方で、細胞間接着を維持した大腸癌細胞の集簇が、集団的に浸潤し遠隔臓器に転移することも提言されている。しかしながら、これらの諸言のほとんどが cell line を用いた in vitro の実験系で示されたものであり、臨床検体を用いた in vivo の実験系では未だ証明されていない。

患者大腸癌細胞の播種転移様式を in vivo で検討するため、申請者は手術で切除された患者大腸癌組織片を免疫不全マウスに同所移植し、13 例の患者由来の継代可能な patient-derived tumor xenografts (PDXs) モデルを樹立した。PDXs における癌細胞は、上皮系細胞の表現型マーカーである E-cadherin を発現する一方で、間葉系細胞のマーカーである vimentin を発現しておらず、病理組織学的に上皮系表現型の特徴を示す患者大腸癌と類似していた。また、13 例中 8 例において肝臓または肺に上皮系表現型の転移巣を自発的に形成し、複数の PDXs モデルの循環血液中に E-cadherin を発現した癌細胞クラスターが認められた。さらに、PDXs から抽出された癌細胞および培養癌オルガノイドを経脾的に門脈内に注入したところ、上皮系表現型を呈した肝転移コロニーを形成することが確認された。対照的に間葉系のマーカーを発現した癌細胞のコロニー形成は検出されなかった。興味深いことに shRNA を使用した E-cadherin の発現抑制は、PDXs 由来大腸癌オルガノイドの肝転移コロニー形成能を顕著に抑制した。以上の結果より、E-cadherin の発現が細胞-細胞接着および癌細胞クラスター形成を促進し、遠隔臓器への播種および癌転移コロニー形成促進に寄与していることが明らかになった。

総括：申請者は、患者由来大腸癌細胞が E-cadherin の発現を介して上皮系表現型を維持し、癌細胞クラスター形成を介して、播種・転移コロニー形成を可能にしている事を in vivo で初めて明らかにした。一方で、循環血液中に間葉系の表現型を呈した癌細胞クラスターの存在が報告されている。現時点では樹立した PDXs における検討ではこれらの細胞の存在は証明されていない。今後は癌細胞クラスターの浸潤・転移における上皮間葉移行の意義に関して研究が必要である。