
演題名 放射線による癌関連線維芽細胞の誘導

演者氏名 奥村虹太

所属先 大阪大学大学院 医学系研究科 放射線治療生物学区研究室

奥村虹太¹、勝木翔平¹、奥内絢香¹、津田朱琳¹、立川章太郎²、皆已和賢¹、玉利慶介²、小泉雅彦^{1,3}、小川和彦²、高橋豊¹

1. 大阪大学大学院 医学系研究科 保健学専攻 生体物理工学講座
2. 大阪大学大学院 医学系研究科 放射線治療生物学教室
3. 野崎徳州会病院 放射線科

【背景】

膵臓癌は極めて予後不良ながんであり、外科切除が可能な症例は限られ、放射線治療や化学療法に対する効果も十分ではない。その要因の一つに、膵臓癌特有の豊富な間質とそれを構成する癌関連線維芽細胞 (cancer-associated fibroblast: CAF)がある。CAF は腫瘍内微小環境を形成し、免疫抑制や線維化、転移促進などを介して治療抵抗性を高めることが知られている。また CAF には複数のサブタイプが存在し、代表的なものとして、細胞外マトリックスを産生し腫瘍の硬化を促進する myCAF (myofibroblastic CAF)、炎症性サイトカインを産生し免疫抑制環境を助長する iCAF (inflammatory CAF)がある。近年、がん細胞の液性因子などにより CAF サブタイプが変化することが示唆されている。本研究では、臨床的に近い腫瘍微小環境を再現した実験系の構築を目指し、正常線維芽細胞の CAF への誘導方法を検討することを目的とした。

【方法】

Pan02 (マウス膵管癌細胞)、3T3 (マウス正常線維芽細胞)を用いた。

以下の群で CAF が誘導されるか検討した。

- ① 3T3 DMEM 培地で 48 時間培養
- ② Pan02 を 48 時間培養した培養上清と DMEM を 1:1 で混合した培地で 3T3 を 48 時間培養
- ③ Pan02 に 20 Gy の単回大線量放射線照射を行い、48 時間後に得られた培養上清を DMEM と 1:1 で混合した培地で 3T3 を 48 時間培養

各条件において RNA を回収し、CAF サブタイプのマーカー遺伝子発現を RT-qPCR で解析した。iCAF マーカーとして IL-6、myCAF マーカーとして α -SMA を用いた。

【結果】

iCAF マーカーの IL6 の発現が①の条件に比べて②の条件で 4.2 倍、③の条件では 22 倍と有意に増加(いずれも $p<0.05$)していた。一方、myCAF マーカーの α -SMA の発現は①の条件と比較して②の条件で 51%、③の条件では 71%有意に減少(いずれも $p<0.05$)していた。

【結論】

本研究により、放射線照射を受けた膵臓癌細胞が正常線維芽細胞を iCAF への誘導を促進することが明らかとなった。本研究は、膵臓癌の特殊な腫瘍内微小環境を模倣しうる実験系の構築に貢献し、膵管癌の免疫療法と放射線治療の併用効果をより臨床に近い状況で検討するための有用な基盤となり得る。