

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	荒 井 大 輔
主 論 文 題 名				
Characterization of the cell of origin and propagation potential of the fibroblast growth factor 9-induced mouse model of lung adenocarcinoma (FGF9誘導肺腺癌マウスモデルを用いた細胞起源と増殖能に関する検討)				
(内 容 の 要 旨)				
<p>線維芽細胞増殖因子 (Fibroblast growth factor;FGF) 9は肺の発生に重要な役割をしており、一部の肺腺癌においては高発現し、FGF9高発現を有する肺癌患者では予後不良であることが知られている。当研究室ではドキシサイクリン投与下に肺上皮細胞特異的にFGF9、緑色蛍光タンパク質 (Green fluorescent protein;GFP) を発現する遺伝子改変マウスを有しており、このマウスではFGF9短期曝露により終末細気管支領域に腺癌を形成し、特に繊維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) 3を介した経路が腫瘍形成に重要であることが報告されている。また、免疫組織学的な検討ではFGF9短期曝露後に細気管支領域でSurfactant Protein C (SPC)、Clara cell secretory Protein (CCSP) を共発現している細胞が増殖しており、細気管支肺胞上皮幹細胞に影響を与える可能性も示唆されている。</p> <p>そこで、本研究ではこの遺伝子改変マウスを用いて、まずは肺腺癌の細胞起源に関して検討した。FGF9長期曝露後の気道上皮細胞の影響について検討したところ、FGF9を長期曝露することで、末梢気道である肺胞に存在するⅡ型肺胞上皮細胞と中枢気道に存在する分泌細胞のいずれからも、腺癌が形成されることを明らかにした。また、この腫瘍はGFP陽性/陰性どちらの細胞も有しており、特にGFP陰性の細胞で増殖細胞核抗原 (Proliferating cell nuclear antigen;PCNA) が陽性であった。腫瘍形成の段階ではFGFR3の発現が重要であるが、FGF9長期曝露後の腫瘍ではFGFR1の発現が亢進しており、これにより気道上皮細胞が自律的に増殖する可能性が示唆された。</p> <p>続いて、このモデルにおける増殖能について検討した。この腫瘍をFGF9、上皮細胞接着分子 (Epithelial cell adhesion molecule;EpCAM) 発現の有無によって分離し、二次腫瘍形成能が高い群について検討した。その結果、腫瘍関連の間質細胞も含んだ未分画の群が最も高い二次腫瘍形成能をもつことを明らかにした。そこで、腫瘍間質に着目し、腫瘍間質が上皮細胞に与える影響を検討した。野生型由来の繊維芽細胞よりも、腫瘍関連繊維芽細胞と気道上皮細胞を共培養した群でコロニー形成能が高いことを明らかにし、特にFGF2、FGFR2の発現が亢進していた。これらの結果からFGF-FGFRシグナル経路の活性化と間質細胞との相互作用が、この経路に依存しない形での腫瘍の維持、増殖に関与している可能性が考えられた。</p> <p>本研究で肺癌の発生、増殖、維持におけるFGF-FGFRシグナル経路の複雑な役割について明らかにした。ヒト肺癌においてFGF-FGFRシグナルのさらなる解析を行うことで、個別化医療に役立てる可能性が考えられる。</p>				