

学位論文抄録

Mesothelial cells with mesenchymal features enhance peritoneal dissemination by forming a protumorigenic microenvironment

(間葉系の特徴を有する中皮細胞は腫瘍促進性の微小環境を形成することで腹膜播種を進展する)

米村 敦子

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻消化器外科学

指導教員

馬場 秀夫 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻消化器外科学

Abstract of the Thesis

Background and Purpose: Malignant ascites accompanied by peritoneal dissemination contains various factors and cell populations as well as cancer cells; however, how the tumor microenvironment is shaped in ascites remains unclear. In this study, we aimed to comprehensively characterize nonmalignant cells consisting of tumor microenvironment at single-cell resolution in malignant ascites.

Methods: Single-cell proteomic profiling and a comprehensive proteomic analysis were conducted to reveal the heterogeneous cell populations and extracellular components in malignant ascites. Moreover, we established mesothelial cells derived from malignant ascites and investigated the role in the development of peritoneal dissemination.

Results: We found defects in immune effectors along with immunosuppressive cell accumulation in ascites of gastric cancer (GC) patients and identified five distinct subpopulations of CD45(-)/EpCAM(-) cells. Mesothelial cells with mesenchymal features in CD45(-)/EpCAM(-) cells are the predominant source of chemokines involved in immunosuppressive myeloid cell (IMC) recruitment. Moreover, mesothelial-mesenchymal transition (MMT)-induced mesothelial cells strongly express extracellular matrix (ECM)-related genes, including tenascin-C (TNC), enhancing metastatic colonization.

Conclusions: Our findings highlight the definite roles of the mesenchymal cell population in the development of a protumorigenic microenvironment to promote peritoneal dissemination.

学位論文抄録

[目的] 腹膜播種を伴うがん性腹水中には癌細胞だけでなく、様々な細胞や生理活性物質が含まれている。しかし、がん性腹水中で腫瘍微小環境がどのように形成されているかは依然として解明されていない。そこで本研究ではがん性腹水中の細胞をシングルセルレベルで解析、さらに網羅的なプロテオーム解析を行うことにより、非癌細胞の腹膜播種進展における役割の解明を目的とした。

[方法] 一細胞レベルでのタンパク発現を解析できるマスサイトメトリーの技術を用いて、胃癌がん性腹水中の細胞集団のマーカー発現を確認し詳細な細胞分画解析を行った。また腹水の上清を用いた網羅的なプロテオーム解析により、がん性腹水中に特異的に含まれる分子を同定した。さらにがん性腹水由来の中皮細胞を樹立し遺伝子発現解析を行い、腹水中の癌細胞の公開データと合わせて細胞間コミュニケーション解析を行った。得られた知見を確認するため Tnc ノックアウトマウスを用いて腹膜播種モデルを作製し、tenascin C (TNC)の腹膜播種進展への関与を検討した。

[結果] マスサイトメトリーによる細胞分画解析の結果から胃癌がん性腹水中では免疫抑制性の微小環境が形成されていることが明らかになった。癌細胞の割合と正の相関を示した CD45(-)/EpCAM(-)分画を詳細に解析したところ 5 つの亜集団を同定した。CD45(-)/EpCAM(-)分画の中でも間葉系の特徴を有する中皮細胞は immunosuppressive myeloid cell (IMC)の動員に関与するケモカインを産生していることを確認した。さらに遺伝子発現解析及び細胞間コミュニケーション解析の結果から、間葉系の特徴を有する中皮細胞は TNC などの細胞外マトリックス関連遺伝子を高発現しており、主に TNC シグナルを通して癌細胞と相互作用していることが明らかになった。実際に Tnc ノックアウトマウスを用いて腹膜播種モデルを作製したところ、野生型マウスと比較して Tnc ノックアウトマウスでは腫瘍形成および腹水の減少を認めた。

[結論] 間葉系の特徴を有する中皮細胞は IMC の集積に関与するケモカインの産生や、癌細胞の腹膜への接着・コロニー形成を促進する TNC の産生を通して腫瘍促進性の微小環境を形成し、腹膜播種を進展すると考えられる。