

No.	23-2089	
Project Title	大腸がん遠隔転移モデルにおけるがん細胞の遊走・浸潤能のin vivo解析	
Principal Investigator	Yusuke Oshima (University of Toyama・Professor)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	Mutsuhiro Takekawa (The Institute of Medical Science, The University of Tokyo・Professor)
	Project Member (s)	長澤由依子 (大分大学医学部・医員・大学院生)
	Project Member (s)	加藤慧希 (富山大学・大学院医薬理工学環・大学院生)
	Project Member (s)	布施光翼 (富山大学・大学院医薬理工学環・大学院生)

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書（年次終了・研究完了）【国内】

共同研究報告（研究完了）

腫瘍微小環境における線維化は、間質細胞の活動や化学療法による薬剤の送達を阻害し、物理的にも化学的にもがんの進行を促進させる。多光子励起顕微鏡は、光退色が少なくラベルフリーで高解像度な観察が可能なイメージング技術であり、試料染色の必要がなく生体組織の微細な環境情報を詳細に取得できるため、基礎研究から臨床研究まで幅広い分野で有用なツールとなっている。これらの背景を踏まえ、本研究では多光子励起や第二高調波発生などの光学現象に基づいた光イメージング技術を用いて腫瘍の微小環境を可視化することで、腫瘍組織周辺のコラーゲン線維をはじめとする細胞外マトリックスが、がんの進行にどのような影響を与えているかを明らかにすること目的とした。これまでに糖転移酵素 α 1-6 フコース転移酵素（FUT8）と浸潤性膵臓がん（PDAC）の予後および転移浸潤との関連性を明らかにしてきた。PDAC においては、FUT8 高発現群では患者の予後が不良であることや、FUT8 をノックダウンしたヒト膵臓がん細胞株を移植したマウスにおいて腹膜播種結節の有意な減少を認め、FUT8 が PDAC の浸潤と転移に重要な役割を果たしていることを報告した（*Surg Today*. 50 (7):767-777. 2020）。さらに、多光子励起顕微鏡を用いた解析によって、腫瘍組織のコラーゲン線維の形態的な特徴が患者の予後と全生存期間を予測する因子として期待できる点に着目し、膵臓がんにおけるコラーゲン線維を中心とする病理組織学的特徴と FUT8 の相関を明らかにするため今後の膵臓がんに対する SHG イメージングの測定条件と定量解析手法の予備検討として、転移性肝がんの臨床検体を多光子励起顕微鏡により観察した。転移性肝がん手術検体の RT-PCR の解析結果より、FUT8 高発現群は原発大腸がんのリンパ節転移が有意に多かったことが示されており、FUT8 が大腸がんの肝転移に関与している可能性が示唆された。大腸がん肝転移においては PDAC と同様に腫瘍組織の FUT8 の発現量が高い症例において腫瘍組織の線維化も見られるため、腫瘍組織における FUT8 の発現が腫瘍微小環境に及ぼす影響を評価するために大腸がん肝転移の症例のうち、FUT8 高発現群から 4 症例、FUT8 低発現群から 4 症例、合計 8 症例分の病理組織標本を多光子励起顕微鏡により測定した。まず、症例の中から大腸がん肝転移の腫瘍が確認できる部分の連続切片を作成した。1 枚の切片をヘマトキシリン・エオジン染色して標準的な光学顕微鏡で組織学的に観察し、隣の切片を励起波長 950 nm の多光子励起顕微鏡により第二高調波発生（SHG）イメージを取得した。1 サンプルにつき正常組織と腫瘍組織、その境界部分をそれぞれ測定した。SHG 画像を取得した後、FUT8 高発現群と低発現群の SHG 画像の比較を行った。FUT8 高発現群と低発現群のコラーゲン線維を比較した場合に、線維の太さや長さ、密度、配向性などに差異が見受けられた。特に配向性に関しては FUT8 低発現群の画像ではコラーゲン線維が一定方向に向かって分布しているように見られるのに対して、FUT8 高発現群の画像では線維に方向性が無くより複雑な分布が見られた。今後、配向性に注目した解析を進めていく予定である。