

**京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書**

2019 年 7 月 5 日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団
会 長 藤 洋 作 様

所属部局・研究科 医学研究科 消化管外科学

職 名・学 年 客員研究員

氏 名 西川 元

助 成 の 種 類	令和元年度 ・ 国際研究集会発表助成	
研 究 集 会 名	2019年米国直腸結腸外科学会議	
発 表 形 式	<input type="checkbox"/> 招 待 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 口 頭 ・ <input type="checkbox"/> ポスター ・ <input type="checkbox"/> その他()	
発 表 題 目	骨髄由来間葉系幹細胞はケモカイン受容体CCR5を介して大腸癌の進展を促進する	
開 催 場 所	アメリカ合衆国・オハイオ州・クリーブランド・ハンチントンコンベンションセンター	
渡 航 期 間	2019年 6 月 1 日 ～ 2019年 6 月 5 日	
成 果 の 概 要	タイトルは「成果の概要／報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有()	
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	250,000円
	使用した助成金額	250,000円
	返納すべき助成金額	0円
	助成金の使途内訳	宿泊費・渡航費 315,500円
		(上記に助成金を充当)
当財団の助成について	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。)	

【題名】 骨髄由来間葉系幹細胞はケモカイン受容体 CCR5 を介し大腸癌増殖を促進する

【背景】 遠隔転移を伴う大腸癌患者に対して、原発巣切除などの外科的切除に加え、全身化学療法を併用する事が多い。全身化学療法は、癌細胞をターゲットとした抗腫瘍薬が主要な薬剤であるが、分子標的薬、免疫チェックポイント薬など新規薬剤の研究開発が盛んである。免疫チェック阻害剤は癌微小環境中の免疫細胞をターゲットとした薬剤であるが、癌微小環境を構成する成分は免疫細胞以外に、間質細胞、例えば癌関連線維芽細胞、血管・リンパ管内皮細胞、細胞間マトリックスなどや、間葉系幹細胞などで構成されている。間葉系幹細胞は、骨細胞、軟骨細胞、脂肪細胞などの間葉系細胞への多分化能を持つ幹細胞の一群で、組織再生への応用を目的に研究されてきた。近年、間葉系幹細胞が癌を増殖させる可能性についての報告がなされる様になり注目を集めている。我々のグループは大腸癌と間葉系幹細胞のインタラクションについて、ケモカインシグナルに着目し検証する研究を行った。

【結果】 間葉系幹細胞と大腸癌のインタラクションの候補をスクリーニングするため、間葉系幹細胞の培養上清のケモカインアレイを行ったところ、ケモカイン受容体 CCR5 のリガンドである、CCL 3, 4, 5 が比較的高く発現する事が確認された。大腸癌細胞株のフローサイトメトリーでは細胞表面にわずかながら CCR5 の発現を認め、細胞質内には比較的高く CCR5 が発現していることが判明した。大腸癌細胞に発現した CCR5 の機能を確認するため、大腸癌 CCR5 強制発現株を樹立した。CCR5 を強制発現させることで、細胞増殖には寄与しないが、細胞遊走能を亢進させることが *In vitro* 実験で確認した。*In vivo* 実験として、間葉系幹細胞と大腸癌細胞を共移植したヌードマウス皮下腫瘍では、間葉系幹細胞を共移植することで、腫瘍の生着および増殖を促進されることが確認された。さらに CCR5 を強制発現させることで、間葉系幹細胞による腫瘍増殖効果を亢進させることが分かり、その CCR5 阻害剤 Maraviroc を投与すると増殖効果が見事に阻害される結果が得られた。以上の結果より、間葉系幹細胞と大腸癌の間にあるインタラクションの一つとして CCR5 を介したケモカインシグナルの存在が示唆された。

さらに CCLs-CCR5 axis の臨床的意義を検証するため、京都大学消化管外科で切除された大腸癌原発巣 88 例の免疫組織染色で CCR5 の発現を確認した。膜に染色を認める細胞を認める症例を CCR5 高発現群、細胞質に染色を伴う症例、染色を認めない症例を CCR5 低発現群と二群に分け、全生存期間、癌特異的生存期間、無再発生存期間について Kaplan-Meier 生存曲線を用い、log-rank test で解析した。全症例においては、CCR5 高発現群の生存率は低い傾向を認めるも有意差は認められなかった。病期別にサブグループ解析を行ったところ、Stage I, II の症例では CCR5 の発現により予後に差は認められず、転移を伴う Stage III, IV の症例での解析では、生存期間、癌特異的生存期間、無再発生存期間いずれにおいても CCR5 高発現群で有意に予後不良であった。また、114 例の術前血清サンプルのケモカイン CCL3,4,5 値を ELISA 法で計測し、中央値で二群に分類し予後解析を行った。

その結果、CCL3,4 術前高値群で有意に予後不良であることが分かった。以上の結果より、進行した大腸癌における CCR5 高発現は予後不良と相関し、CCL3,4 の術前血清値は予後不良因子としてのバイオマーカーとなり得る事が示唆された。

本研究から、大腸癌と間葉系幹細胞との間に CCR5 を介したインタラクションが腫瘍を増殖させ、CCR5 の発現が予後不良と相関する事からも、CCR5 は新たな治療ターゲットとなり得るものと考えられた。

【考察】本セッションで我々が着目した間葉系幹細胞を別の治療法として利用する報告が2題報告されており、ともに大腸癌手術時の腸管吻合後の術後縫合不全を予防する目的に利用する報告であった。我々は、癌と間葉系幹細胞についての報告であり、別の視点から検証した研究であり大変興味深い内容であった。本学会において、間葉系幹細胞に関して複数応募されており、違った視点で行われた研究が国際学会で報告されている事から、我々も着眼点を変え、本研究に続く研究課題を検討していきたいと考えられた。