

食道癌における血液循環癌幹細胞の免疫応答回避機構解明による転移制御法の確立

機能素材加工課 大永 崇 富山大学第2外科 藤井 努

1. はじめに

本邦において食道癌の90%以上を占める食道扁平上皮癌は、5年生存率が40%と非常に予後不良である。手術の精度向上や補助療法の開発によって局所制御では改善がみられるものの、最大の課題は進行例における遠隔転移制御であり、最新の腫瘍生物学的知見に基づいた新たな診断・治療法の開発が急務となっている。遠隔転移形成においては、原発巣に少数存在する癌幹細胞が主要な役割を担うと考えられている。癌幹細胞は、上皮-間葉転換(EMT)、脈管浸潤、血液循環、標的臓器での着床と間葉-上皮転換(MET)、転移部位での腫瘍形成の過程を経ることにより遠隔転移を形成する(図1)。癌幹細胞がこのような多様なプロセスを経ても生存できるのは、特異的腫瘍免疫回避機構を備えていると考えられているが、その理解はほとんど進んでいない。

そこで本研究では食道癌において、転移成立に密接にかかわる癌幹細胞の腫瘍免疫回避機構を解析し、新たな癌免疫治療標的を見出すことにより、独創的な免疫療法の開発を目指す。また癌幹細胞は血液中では血中循環腫瘍細胞(CTC)の集団に存在するので、CTCの単離・解析技術を開発できれば、遺伝子スクリーニングなどによるテーラーメイドな治療が可能となる。

2. CTC 単離・解析

本研究において、富山県産業技術研究開発センターはCTC単離・解析について検討する。一般に、CTCは血中濃度が極めて低いいため未だ単離が容易でない状況にあるが、当センターでは10年を超えるCTC捕捉システム開発の結果、既に信頼性の高いシステム；ポリマーCTCチップシステムを開発している。さらに本システムにより食道癌を含む種々の癌で効率よく癌細胞を

捕捉できることを実証している(Ohnaga, T. et al. Sci Rep. 8, 12005 (2018)、Ohnaga, T. et al. Mol Clin Oncol. 4, 599 (2016))。

そこで本検討では、ポリマーCTCチップに捕捉した細胞を後の遺伝子解析などに供せるようにするための回収技術について検討した。検討ではCTC集団の中から特定の細胞を回収することを考慮し、シングルセルでの回収を目指した。

3. CTC チップからの細胞回収

ポリマーCTCチップのようなデバイスから細胞回収する方法については、種々の提案がなされているが、ここではマイクロマニピュレーターに取り付けたマイクロピペットを操作して回収する方法を試みた。始めにチップのポスト周辺に捕捉された食道癌細胞(KYSE220)にマイクロピペットを接近させ、吸引して細胞1個をピペット中に収納した(図2上)。次にピペットを細胞収納容器上に移動させ細胞を吐出した(図2下)。このようにチップからの細胞回収は可能なことが分かったが、今後より実用性を高めるよう改良を進める。また回収したシングルセルの遺伝子解析についても現在検討を進めている。

謝辞：本研究は科研費(基盤研究(B):18H02878)の助成を受けたものである。

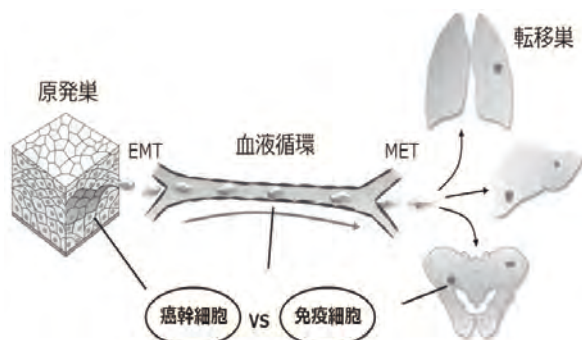


Fig. 1 転移形成過程と癌幹細胞・免疫細胞

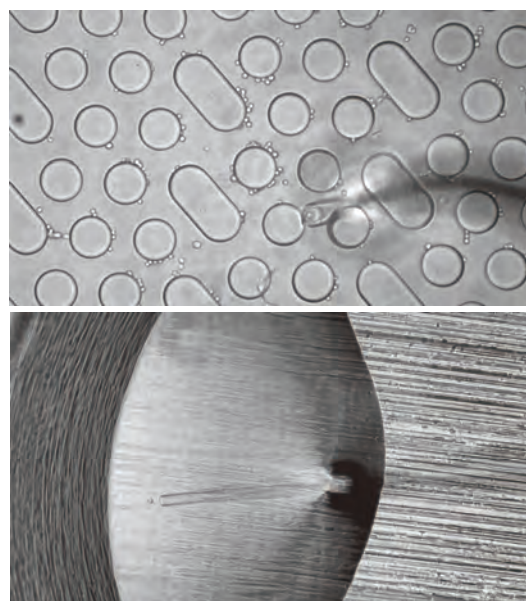


Fig. 2 CTC チップからのシングルセル回収