

ー千里ライフサイエンス新適塾ー
「難病への挑戦」第22回会合

「癌細胞の三次元特性 ー癌細胞塊初代
培養法が明らかにする癌の新しい姿ー」

講師 井上 正宏 (いのうえ まさひろ)
大阪府立病院機構 大阪府立成人病センター
生化学部
部長

日時 2015年5月28日(木) 18:00~20:00

場所 千里ライフサイエンスセンタービル
講演会 8階 801・802号室 (18:00~19:00)
懇親会 7階 701号室 (19:00~20:00)

講演・懇親会ともに参加費無料

コーディネーター

菊池 章(大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学 教授)

山下 俊英(大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授)

主催:公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団
〒 560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号
千里ライフサイエンスセンタービル20階
E-mail : dsp@senri-life.or.jp Tel:06-6873-2001
<http://www.senri-life.or.jp>

癌細胞の三次元特性

—癌細胞塊初代培養法が明らかにする癌の新しい姿—

大阪府立病院機構 大阪府立成人病センター

生化学部

部長 井上 正宏

固形癌は生体内では細胞集団として存在し、単細胞として存在することは通常はない。固形癌の特性はこの細胞-細胞間接着を維持した状態でのみ発揮され、調製・培養の過程で単細胞化することで癌細胞本来の性質は失われてしまう可能性がある。そこで我々は、癌組織の癌細胞を単細胞化することなく、細胞-細胞間接着を維持したまま細胞塊として調製・培養する新しい技術を開発し CTOS (cancer tissue-originated spheroid) 法と名付けた。CTOS 法では、癌組織から純粋な癌細胞集団を、容易にかつ高効率に調製できる。特に分化癌の場合、培養下でも特徴的な三次元特性を保持する。CTOS はマウスに移植腫瘍を形成し、由来する患者腫瘍と同様の組織像を維持する。

癌では一般に細胞極性が破綻しているとされているが、病理学的には大腸癌のほとんどが分化型腺癌である。大腸癌 CTOS は、患者大腸癌組織の特徴を反映した腺様構造を維持している。我々は大腸癌 CTOS を浮遊状態で培養した場合と細胞外基質に包埋して培養した場合では、極性が反転することを見出した。患者大腸癌組織でも、脈管内に極性が反転した細胞塊が観察されることから、細胞塊として転移する場合、極性の転換を伴う可能性がある。マウス門脈に CTOS を注入すると肝転移巣を形成するが、極性転換を抑制する前処理を施して注入すると、極性転換が遅延し肝転移が抑制された。大腸癌のような分化型腺癌においては、単なる極性の消失ではなく、その制御異常が転移に関与している可能性がある。

尿路上皮癌は多中心性に発生することがあり、尿を介した癌細胞の播種がその主要な原因とされている。尿路上皮癌患者の尿中からは多くの癌細胞塊が検出されることから、播種のオリジンは細胞塊である可能性がある。我々は膀胱癌 CTOS が細胞外基質に接着すると p63(Δ Np63 α)の蛋白量が劇的に低下することを見出した。CTOS が正常尿路上皮細胞に接着する系を播種モデルとして、 Δ Np63 α がカドヘリンの制御を介して着床に関与していることを明らかにした。

これまでの癌研究は、2次元培養された癌細胞株を中心に行われてきたが、CTOS を用いて癌の三次元特性を明らかにすることは、新たな癌の診断治療法につながると考えている。

【講師学歴/職歴】

1987 年	大阪大学医学部卒業
1987～1998 年	外科臨床研修
1995 年	大阪大学小児外科、大阪大学細胞工学センター 大学院修了（医学博士）
1998～2001 年	UC San Francisco 博士研究員
2001 年～	大阪府立成人病センター 生化学部 部長
2011 年～	大阪大学大学院薬学研究科 環境病因病態学分野 招聘教授
2013 年～	京都大学大学院医学研究科 客員教授
2015 年～	大阪大学大学院医学研究科 招聘教授

【主な原著論文】（*Corresponding author）

1. Endo H, Okuyama H, Ohue M, Inoue M*. Dormancy of Cancer Cells with Suppression of AKT Activity Contributes to Survival in Chronic Hypoxia. **PLoS One**. 2014;9:e98858.
2. Endo H, Okami J, Okuyama H, Kumagai T, Uchida J, Kondo J, Takehara T, Nishizawa Y, Imamura F, Higashiyama M, and Inoue M*. Spheroid culture of primary lung cancer cells with neuregulin 1/HER3 pathway activation. **J Thorac Oncol**. 2013;8:131-9.
3. Kondo J, Endo H, Okuyama H, Ishikawa O, Iishi H, Tsujii M, Ohue M, and Inoue M*. Retaining cell-cell contact enables preparation and culture of spheroids composed of pure primary cancer cells from colorectal cancer. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2011;108:6235-40.
4. Okuyama H, Endo H, Akashika T, Kato K, Inoue M*. Downregulation of c-MYC protein levels contributes to cancer cell survival under dual deficiency of oxygen and glucose. **Cancer Res**. 2010;70:10213-23.
5. Paez-Ribes M, Allen E, Hudock J, Takeda T, Okuyama H, Vinals F, Inoue M, Bergers G, Hanahan D, and Casanovas O. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. **Cancer Cell**. 2009;15:220-31.
6. Inoue M, Hager JH, Ferrara N, Gerber HP, Hanahan D. VEGF-A has a critical, nonredundant role in angiogenic switching and pancreatic beta cell carcinogenesis. **Cancer Cell**. 2002;1:193-202.