

## STAT1 活性化細胞により誘引される 皮膚扁平上皮がんの集団浸潤

熊谷祐二<sup>1</sup>, 小林純子<sup>2</sup>, 石原誠一郎<sup>3</sup>, 榎本篤<sup>4</sup>, 芳賀永<sup>3</sup>

1. 北海道大学 大学院生命科学院, 2. 北海道大学 大学院医学研究院 組織細胞学教室,  
3. 北海道大学 大学院先端生命科学研究院, 4. 名古屋大学 大学院医学研究科 腫瘍病理学

がんが全身に広がること（転移）はがん患者の予後を悪化させる。転移する過程で、がん細胞が原発巣から周囲の正常組織へと広がることを浸潤という。がん細胞は多様な浸潤様式を有しているが、近年ではその一つである集団浸潤が注目されている。集団浸潤とは、がん細胞が細胞塊として浸潤する現象であり、他の浸潤様式と比較して転移巣を形成する能力が高いことが報告されている。さらに、集団浸潤はがん患者の予後不良と相関することも示されていることから、集団浸潤を阻害することでがん患者の予後を改善できる可能性がある。集団浸潤するがん細胞塊は不均一な細胞集団であるため、集団浸潤を効率的に阻害するためには、不均一な細胞集団の中から治療標的として適切な細胞を選択する必要がある。しかしながら、そのような細胞は明らかになっていない。これらのことから本研究では、がん細胞集団の中から、集団浸潤を誘引する細胞を特定し、その分子機構を明らかにすることを目的とした。この目的を達成するために、がん細胞集団に対するサブクローニングが有効だと考え、集団浸潤能を有するがん細胞株（ヒト皮膚扁平上皮がん A431 細胞）から 20 種類のサブクローンを樹立した。これらのサブクローンの浸潤能をそれぞれ調べたところ、集団浸潤能の高い（高浸潤）サブクローン及びほとんど浸潤しない（低浸潤）サブクローンが存在した。次に、これらのサブクローンに対してトランスクリプトーム解析を行ったところ、高浸潤サブクローンにおいて転写因子 STAT1 が活性化していることが分かった。さらに siRNA による STAT1 の発現抑制は高浸潤サブクローンの集団浸潤を有意に抑制した。続いて、不均一な細胞集団における STAT1 活性化細胞の役割について調べるために、高浸潤サブクローン（STAT1 高活性）と低浸潤サブクローン（STAT1 低活性）を共培養し、浸潤アッセイを行った。その結果、高浸潤サブクローンが集団浸潤の浸潤先端に存在し、それに追従して低浸潤サブクローンも集団浸潤を起こしていた。この結果は STAT1 活性化細胞が、がん細胞集団を牽引することで集団浸潤を引き起こすことを示唆している。さらに、ヒト皮膚扁平上皮がんの組織解析においても、STAT1 は集団浸潤するがん細胞集団の浸潤先端において高発現していた。以上のことから、本研究では STAT1 活性化細胞が浸潤先端に位置しがん細胞集団を牽引することで、集団浸潤を誘引することを明らかにした。本研究の成果は、集団浸潤を阻害するための治療標的分子として STAT1 が有用である可能性を示唆している。

—(1,078/1,100 文字)—