

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－デンマーク研究交流）

1. 研究課題名：「がん間質細胞の生物学的理解と治療標的としての検討」
2. 研究期間：平成2009年 9月～平成2013年3月
3. 支援額： 総額14,300,000円
4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	落合 淳志	国立がん研究センター東病院臨床開発センター	分野長
研究者	石井 源一郎	国立がん研究センター東病院臨床開発センター	ユニット長
研究者	厚海 菜穂	東京大学大学院新領域創成科学研究科先端生命科学専攻	大学院生 (博士)
研究者	星野 歩子	東京大学大学院新領域創成科学研究科先端生命科学専攻	大学院生 (博士)
研究者	伊藤 傑	東京大学大学院新領域創成科学研究科先端生命科学専攻	大学院生 (修士)
参加研究者 のべ 5名			

相手側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	ローネ・ロノーフ・イエンセン・ペーターセン	コペンハーゲン大学生物学専攻	准教授
研究者	オール・ウィリアム・ペーターセン	コペンハーゲン大学ICMM	教授
参加研究者 のべ 2名			

5. 研究・交流の目的

デンマーク国コペンハーゲン大学と国立がん研究センターとの共同研究により、上皮と間質の相互作用の知識と組織培養技術および利用している間質細胞における共同研究を行い、がん間質組織を構成する線維芽細胞の生物学的性質を明らかにし、がん間質相互作用の分子基盤の解明と、がん間質細胞を用いた治療法開発を目指す。

6. 研究・交流の成果

6-1 研究の成果

本研究で明らかとなったもっとも新しい知見として、間質線維芽細胞の種類の多様性であり、がん周囲に存在する線維芽細胞の中で、ある種の間質線維芽細胞ががん細胞の生着に及ぼす影響及びその分子機構の解明を進めることができた。特に、遺伝子解析プロファイルにより間質線維芽細胞は発生学的な臓器により異なることが初めて示された。

- ・がん生着能の亢進には線維芽細胞に発現するポドプラニン分子の細胞内シグナルの伝達

機構による Rho A の活性化が重要であることを示した。

・がん組織を構成する細胞（がん細胞と間質細胞）の相互作用により作り出される新しい組織形成の理解が重要である。乳癌および乳腺組織形成におけるがん間質および上皮間質相互作用を研究しているコペンハーゲン大学 Lone Roennov-Jessen 博士と国立がん研究センター落合淳志の研究グループの間で共同研究により、がん細胞は間質線維芽細胞からの作用により浸潤能や運動能に大きく違いができることが示された。

・間質線維芽細胞が組織間隙を充填する細胞としてだけでなく、臓器の形成やがん組織の構築を明らかにするための研究が進むと思われるが、間質線維芽細胞の存在がなしに組織形成は不可能と思われる。この領域の研究の推進は新分野への挑戦であるとともに、今後複数細胞の相互作用からなる複雑系の知識と解析技術が重要となると考えられる。

6-2 人的交流の成果

全体として年 2 回のデンマークと日本の相互人的交流を目指したが、実際には各側 1 度の双方における訪問となった。

・人材育成に関しては、共同研究期間が短期であり、研究にかかわった若手研究者は共同研究開始時点において就職や海外留学などほとんど既に予定が入っていたため、人材育成は困難であった。特に、2011 年 3 月の東日本大震災の影響もあり、本共同研究の期間におけるデンマークからの若手研究者の交流はできなかった。

7. 主な論文発表・特許等（5 件以内）

相手側との共著論文については、その旨を備考欄にご記載ください。

論文 or 特許	・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、 出願番号、出願人、発明者等	備考
論文	Hoshino A, Ishii G, Ito T, Aoyagi K, Ohtaki Y, Nagai K, Sasaki H, Ochiai A. Podoplanin-positive fibroblasts enhance lung adenocarcinoma tumor formation: podoplanin in fibroblast functions for tumor progression. Cancer Res. 2011 Jul 15;71(14):4769-79.	
論文	Ito M, Ishii G, Nagai K, Maeda R, Nakano Y, Ochiai A. Prognostic impact of cancer-associated stromal cells in patients with stage I lung adenocarcinoma. Chest. 2012 Jul;142(1):151-8.	
論文	Takahashi Y, Ishii G, Taira T, Fujii S, Yanagi S, Hishida T, Yoshida J, Nishimura M, Nomori H, Nagai K, Ochiai A. Fibrous stroma is associated with poorer prognosis in lung squamous cell carcinoma patients. J Thorac Oncol. 2011 Sep;6(9):1460-7	
論文	Ito S, Ishii G, Hoshino A, Hashimoto H, Neri S, Kuwata T, Higashi M, Nagai K, Ochiai A. Tumor promoting effect of podoplanin-positive fibroblasts is mediated by enhanced RhoA activity. Biochem Biophys Res Commun. 2012 May 25;422(1):194-9.	
論文	Ono S, Ishii G, Nagai K, Takuwa T, Yoshida J, Nishimura M, Hishida T, Aokage K, Fujii S, Ikeda N, Ochiai A. Podoplanin-positive cancer-associated fibroblasts could have prognostic value independent of cancer cell phenotype in stage I lung squamous cell carcinoma: usefulness of combining analysis of both cancer cell phenotype and cancer-associated fibroblast phenotype. Chest. 2013 Apr;143(4):963-70	