

氏名（年齢） 松田 知世（30歳）

所属・職名 三重大学大学院医学系研究科腫瘍病理学（自然科学系技術部技術員）

### 受賞の感想と今後の抱負

この度は、緑の風記念三重医学研究振興会賞を賜り、大変光栄に存じます。ご指導いただきました渡邊昌俊教授、名古屋学芸大学の石井健一朗准教授をはじめ、研究のご指導をいただきました先生方、ならびに選考委員の先生方に厚く御礼申し上げます。今回の受賞を励みに、今後も基礎研究に精進してまいります。今後ともご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

### 受賞テーマ

「癌微小環境における前立腺癌細胞の癌幹細胞的形質の獲得について」

### 研究の概要と将来展望

進行性前立腺癌の治療において、ホルモン療法は非常に有効な治療である。このホルモン療法は、約6割の患者は治療への感受性を示すが、残りの4割は徐々に抵抗性を示したり、開始時から不応性を示したりする。しかしながら、治療開始前にこれらの患者を予測する手立てや有用なバイオマーカーは存在しない。近年、去勢抵抗性前立腺癌に対する新規治療薬の開発や、分子標的治療薬の適用も拡大されてはいるもの、治療をしていく中で獲得された抵抗性の形質に対抗する手段は困難であり、いまだ病態の克服には至っていない。治療薬の開発が進む中で、ホルモン療法への感受性を治療開始前に予測することは、患者の治療選択のために非常に重要である。

前立腺癌は、癌細胞の特性だけでなく、癌微小環境が癌細胞における形質の変化を誘導することでホルモン治療への抵抗性を示す治療抵抗性前立腺癌の獲得や転移・再発のリスクを高めることに関与するとされている。前立腺癌細胞は、異なるアンドロゲン感受性やAR依存性を有する細胞のヘテロな集団で構成されており、それぞれが高い可塑性を示すことで、治療抵抗性を示し去勢抵抗性前立腺癌への進展につながっていると考えられている。また、癌細胞は治療や癌微小環境からの影響により、未分化な性質や癌幹細胞的形質を獲得することも、治療抵抗性や再発のリスクを高めることが考えられる。

一方、前立腺癌微小環境には癌細胞以外にも様々な細胞（線維芽細胞や脂肪細胞、炎症細胞など）が存在しているが、中でも線維芽細胞が大半を占めている。線維芽細胞は多くの可溶性因子（成長因子やサイトカイン、ECM、miRNAなど）を産生することで前立腺癌細胞の挙動に影響を与えることが今までの研究で分かっている（Ishii et al., J. Clin. Med., 2018）（Ishii et al., J. Clin. Med., 2019）。また、挙動だけでなく、癌細胞分化についても線維芽細胞由来可溶性因子が、癌細胞における癌関連遺伝子発現変化を介して制御している（Matsuda et al., J. Cell. Biochem., 2023）。

前立腺癌細胞株である LNCaP 細胞はアンドロゲン感受性・AR 依存性であり、前立腺癌細胞におけるアンドロゲン感受性や AR 依存性の変化の原因となる分子メカニズムを解明するのに有用な細胞株である。我々はこの細胞株から異なるアンドロゲン感受性・AR 依存性を示す細胞を樹立している。また、抗癌剤に抵抗性を示す細胞もいくつか保有している。線維芽細胞に関しても、正常前立腺由来線維芽細胞である PrSC をはじめ、癌患者由来線維芽細胞も保有している。これらの細胞を用いることで実際の生体における癌微小環境に近い条件で、癌細胞と癌微小環境の相互作用を模することができる。現在までに、前立腺癌微小環境を構成する線維芽細胞に着目し、多様性や機能の解析について研究を重ねており、最近では、癌細胞の脱分化を抑制する可能性のある線維芽細胞由来可溶性因子(miR-3121-3p)を同定した。また、前立腺癌微小環境における一次線毛(癌の増殖に関与するシグナルハブ)の解析や、間質細胞由来可溶性因子の解析も進めている。癌微小環境の様々な因子が、癌細胞の可塑性を制御していることは明らかになりつつあるが、未だ明らかにされていない役割も多く、臨床的に有用な診断・治療効果予測におけるバイオマーカーの確立には至っていない。したがって、癌細胞の可塑性や治療抵抗性形質獲得の解明は、今も求められている。

本研究では、前立腺癌微小環境を模した共培養系で、前立腺癌細胞が高い可塑性を獲得するメカニズムについて遺伝子発現変化を中心とした機能解析を実施し、癌細胞における形質の変化を誘導する癌微小環境の相互作用を明らかにすることで、前立腺癌の診断や治療への新たな可能性を探る。

### 本研究の将来期待される点

現在、進行性前立腺癌患者が去勢抵抗性前立腺癌へ進展するか否かの判定は、ホルモン療法前に判断することができない。治療効果予測や去勢抵抗性前立腺癌への進展の予測ができるバイオマーカーの確立は、臨床においても非常に有用であると考えられる。また、ホルモン療法のみならず、微小環境に存在する間質成分をターゲットとした新たな治療法の確立の可能性も考えられる。

申請者は臨床検査技師(認定病理検査技師)であり、普段は病理検査業務に携わっている。将来的には組織標本を用いた染色や、組織検体から特定したバイオマーカーを検出することで、治療効果予測ができるようにつなげたい。

### 本研究に関する代表的な原書学術論文

1. **Matsuda C**, Ishii K, Nakagawa Y, Shirai T, Sasaki T, Hirokawa YS, Iguchi K, Watanabe M. Fibroblast-derived exosomal microRNA regulates NKX3-1 expression in androgen-sensitive, androgen receptor-dependent prostate cancer cells. *J Cell Biochem.* 2023 Aug;124(8):1135-1144. doi: 10.1002/jcb.30435. Epub 2023 Jun 19. PMID: 37334663.
2. Ishii K, Nakagawa Y, **Matsuda C**, Katoh D, Ichishi M, Shirai T, Hirokawa Y, Fujiwara M, Sugimura Y, Watanabe M. Heterogeneous induction of an invasive phenotype in prostate

- cancer cells by coculturing with patient-derived fibroblasts. *J Cell Biochem.* 2021 Jun;122(6):679-688. doi: 10.1002/jcb.29893. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33480080.
3. Yamakawa D, Tsuboi J, Kasahara K, **Matsuda C**, Nishimura Y, Kodama T, Katayama N, Watanabe M, Inagaki M. Cilia-Mediated Insulin/Akt and ST2/JNK Signaling Pathways Regulate the Recovery of Muscle Injury. *Adv Sci (Weinh).* 2022 Nov 14;10(1):e2202632. doi: 10.1002/advs.202202632. Epub ahead of print. PMID: 36373718; PMCID: PMC9811445.
  4. Yamakawa D, Katoh D, Kasahara K, Shiromizu T, Matsuyama M, **Matsuda C**, Maeno Y, Watanabe M, Nishimura Y, Inagaki M. Primary cilia-dependent lipid raft/caveolin dynamics regulate adipogenesis. *Cell Rep.* 2021 Mar 9;34(10):108817. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108817. PMID: 33691104.

## 略歴

- 2017年 鈴鹿医療科学大学保健衛生学部卒業
- 2017年 公益財団法人がん研究会 有明病院
- 2018年 三重大学大学院医学系研究科腫瘍病理学（自然科学系技術部技術員）
- 2023年 三重大学医学系研究科（博士課程）修了
- 2024年 三重大学医学部附属病院バイオバンクセンター 助教

## 専門分野

病理学、細胞診断学

## 医学博士、専門医資格など

- 2023年 博士（医学）