

## 論文の内容の要旨

氏名：土 方 浩 平

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：乳癌微小環境における成熟脂肪細胞の形質変化に関する検討

### 【背景・目的】

乳癌組織周囲には成熟脂肪細胞が豊富に存在するため、その癌微小環境において成熟脂肪細胞の関与が示唆される。しかし、乳癌微小環境における生体内の成熟脂肪細胞の挙動や形質変化についてはこれまで明らかにされていない。本研究では成熟脂肪細胞の運命追跡ができる遺伝子改変マウスを用いて、乳腺近傍の脂肪組織にマウス乳癌細胞株を移植し、乳癌微小環境における成熟脂肪細胞の形質変化の有無について検討した。

### 【方法】

タモキシフェン投与により成熟脂肪細胞特異的に赤色蛍光色素 tdTomato を発現する Adipoq-CreERT2;Rosa26-tdTomato マウスを成熟脂肪細胞特異的レポーターマウスとして用いた。このマウスにタモキシフェンを 5 日間投与後、マウス乳癌細胞株 E0771 ( $5 \times 10^5$  個) を乳腺周囲脂肪体に移植した。14 日後に移植乳癌を摘出し、凍結切片標本を作成後、各種抗体を用いた蛍光免疫染色を行った。そして、移植乳癌組織内の tdTomato 陽性細胞や、間質細胞として Carcinoma-associated fibroblast (CAF)、Vascular endothelial cell (EC)、Pericyte、Pro-adipogenic fibroblast (PAF)、Reticular fibroblast (RF)、Papillary fibroblast (PF) の局在を解析した。3 切片中の移植乳癌組織内に存在する tdTomato 陽性細胞数、各種間質細胞数を定量し、間質細胞マーカー陽性細胞に占める tdTomato 陽性細胞の比率、tdTomato 陽性細胞に占める間質細胞マーカー陽性細胞の比率をそれぞれ算出した。

### 【結果】

移植 14 日後の乳癌の組織学的検討を行った結果、乳癌組織内に成熟脂肪細胞マーカー陰性で tdTomato 陽性の線維芽細胞様の形態を示す脂肪細胞由来線維芽細胞様細胞 (Adipocyte-derived fibroblast-like cell : AFC) の存在を認めた。乳癌微小環境を構成する間質細胞の同定を行った結果、移植乳癌組織内に CAF、EC、Pericyte、PAF、RF、PF の存在が確認された。AFC の間質細胞マーカーの発現状況を検討した結果、乳癌組織内に Pericyte マーカー陽性を示す AFC や、PAF マーカー陽性を示す AFC を認めた。Pericyte マーカー陽性を示す AFC の一部は、EC に付着するようにして突起を伸長していた。一方で CAF や EC や RF や PF のマーカー陽性を示す AFC は認められなかった。移植乳癌組織に存在する各種間質細胞に占める AFC の割合を定量した結果、Pericyte に占める AFC の割合は  $5.9 \pm 0.6\%$  で、PAF に占める AFC の割合は  $10.2 \pm 1.8\%$  であった。乳癌組織に存在する AFC のうち、 $42.5 \pm 2.1\%$  が Pericyte マーカー陽性で、 $35.2 \pm 3.4\%$  が PAF マーカー陽性であった。

### 【結論】

乳癌微小環境において、周囲の成熟脂肪細胞が Pericyte や PAF の形質を獲得し、乳癌の進展に関与する可能性が考えられた。