

□文献紹介□

腫瘍発生における局所の細胞競合に対して細胞外マトリクスが与える影響

腫瘍の発生・増殖において遺伝子変異は重要な因子であるが、がん遺伝子変異を有する細胞が周囲正常細胞と競合する過程や、腫瘍形成・間質浸潤する機序については解明されていない。本論文では *Smoothened* (SmoM2) 遺伝子変異を導入した基底細胞癌マウスモデルにおいて、がん遺伝子変異細胞のクローン拡大、周囲細胞との競合、腫瘍増殖・浸潤する過程を生体イメージングやシングルセル解析を用いて検討した。

まず、マウスの耳と背部の表皮に SmoM2 を発現させたところ、耳においてはクローン増殖と同時に腫瘍形成と間質浸潤が誘導されたが、背部では側方へのクローン増殖を示すのみであり、腫瘍形成はみられなかった。腫瘍形成した耳の表皮をシングルセル RNA シークエンスで解析すると、胚性毛包前駆細胞 (embryonic hair follicle progenitor : EHFP) へのリプログラミングを生じており、これは基底細胞癌の発生時にみられる現象として知られている。一方、背部では同様のリプログラミングが生じず、同じ遺伝子変異を有していても、部位により細胞分化や腫瘍発生に差異を生じることが明らかとなった。

次に、耳と背部の真皮についてプロテオーム解析を行ったところ、背部では I 型コラーゲンが高発現しており、密で厚いネットワークを形成していた。さらにコラーゲナーゼ処理、紫外線照射、自然老化によって真皮コラーゲン発現を低下させた背部の表皮では、SmoM2 発現後の EHFP リプログラミングが耳と同様に誘導され、腫瘍発生・間質浸潤が認められた。このことから、真皮 I 型コラーゲンが表皮内のがん遺伝子発現細胞に影響し、分化・増殖の方向性を左右する可能性が示唆された。

本研究結果は、がん遺伝子発現細胞の分化や増殖に真皮微小環境が影響することを明らかにしたが、詳細な機序については今後のさらなる解析が待たれる。

Bansaccal N, et al : The extracellular matrix dictates regional competence for tumour initiation. *Nature* **623** : 828-835, 2023

(慶應義塾大学 小林 研太)