

癌性腹膜炎は消化器癌において非常に難治な病態であり、その形成メカニズムの解明が望まれる。元来、腹膜播種は腹腔内の原始的なリンパ組織である“Milky spots”に形成されると考えられてきた。本研究において、癌の生着や直接的な播種形成に“Milky spots”は必須でなく、傍血管脂肪織に存在するSCF⁺/CXCL12⁺を発現するニッチ様細胞こそが重要であることを発見し、従来の仮説との差異を示した。興味深いことに、腹腔内にはIV型コラーゲンと血漿性フィブロネクチンが豊富に含まれており、それらが劇的にスフェロイド形成を促進することをマウスと数種のヒト大腸癌細胞株で確認した。さらに、スフェロイド形成はSp1 依存的なCXCR4 発現の亢進を強力に誘導し、ニッチ特異的な播種を促進した。特に、スフェロイド形成阻害ならびにSp1 活性の阻害により、5-FU への感受性が上昇することも見出した。本研究は腹膜播種形成メカニズムを明らかとし、播種の難知性病態の治療を進展させる上で、Sp1/CXCR4/CXCL12 カスケードが合理的な標的となることを証明した。

腹膜播種形成メカニズムと治療ターゲット

