

【目的】 近年、胃癌に対する薬物療法においてもハーセプチンなどの分子標的薬が認可され従来の抗がん剤との併用によって一定の効果を示しているが、腹膜播種を有する進行・再発胃癌のコントロールは困難である。本研究の目的は、腹膜播種を伴うスキルス胃癌において、がん-ストローマ細胞ネットワークの分子メカニズムについてシングルセルプロテオミクス解析技術を用いて明らかにすることである。

【方法】 研究方法の具体的項目は、1. がん性腹水の成分解析、2. 同腹水の細胞分画・活性化シグナル解析、3. 抗がん剤抵抗性に関わる CAFs 由来因子の同定、4. 腹膜播種マウスモデルを用いた *in vivo* 検証を行うことであった。

【結果】 現在までに 28 症例の胃がん性腹水サンプルを用いて、LC-MS/MS による網羅的なプロテオミクスを実施した。その結果、肝硬変由来の腹水と比較してがん性腹水において特異的に発現が高い細胞外マトリックスタンパク質を同定した。同時に、マスサイトメトリーを用いたシングルセルプロテオミクスを実施し、がん性腹水中の mesenchymal cell 分画において、老化関連分泌形質 (SASP) を呈する P16 high/IL-6 high の細胞群が存在することを確認した。CAFs および胃がん細胞由来エクソソームの網羅的なプロテオミクスを行った結果、CAFs 由来エクソソーム特異的に Annexin A6 タンパク質が発現することを明らかにした。Annexin A6 は胃がん組織内においても腫瘍間質のみで発現することを確認した。さらに CAFs 由来エクソソームに含有される Annexin A6 は胃がん細胞のインテグリン $\beta 1$ タンパク質を細胞膜上に安定化させることで、細胞内で FAK-YAP シグナルを活性化し、マトリックス環境下において抗がん剤抵抗性を促進する。という新しい知見を見出した。

CAFs 由来エクソソームを介した抗がん剤抵抗性分子機構

