

**【目的】**長い間、がんは本邦における死因の第一位であることから、その発症機序と病態の解明、そしてこれらの科学的知見に基づいた革新的な治療法の開発が現在も希求されている。これまでのがんの基礎研究の大半は、最終的に悪性化した腫瘍組織もしくはがん細胞を対象として、これらと正常組織もしくは正常細胞との性状の違いを調べることにより、「がん」という疾病を理解しようとされてきた。しかしながら、がん細胞が誕生した瞬間、すなわち平和的な多細胞社会に突如としてがん細胞が出現した際にどのような生体内反応が生じるかはよく分かっていない。がん細胞に従順し、がん細胞の生存・増殖を支持するような環境を整備するのか、もしくはがん細胞に抗い、がん細胞を駆逐しようとするのか、その実態は不明である。また、がん細胞が産生されて腫瘍が形成する過程において、どの段階より正確に「がん」と判断できるのかを具体的に定義されたことはなく、何をもって「がん」とするのか曖昧のままである。がん成立という特異的臨界点の直前では組織を正常化する機能が弱まり、がん化と正常化のプロセスの拮抗作用により大きな揺らぎが生じるという仮説を立て、何らかの細胞の遺伝子発現量の少なくとも一部が強い同期性揺らぎを示すだろうとの着想に至った。そこで本研究では、研究代表者らが作出した単一細胞レベルでがん細胞が基底膜を超えて間質組織内へと浸潤し発がんする *de novo* 発がんマウスモデルを用いて、がん細胞が正常間質をがん間質へと遷移させる「がん臨界」の分子実体を同定することを目的とする。

**【方法】**研究代表者らが作出した *de novo* 型発がんマウスを用いて、正常期、少数のがん細胞で構成されるがん発生期、さらには多数のがん細胞で包巣が形成されたがん形成期のトランスクリプトーム情報を空間的オミクス解析法である Visium により取得した。この情報を基に、がん形成過程における遺伝子発現変化の遷移を網羅的に解析した。さらには、Gene Ontology (GO) 解析を行い、がん発生期ではその発現に揺らぎが生じるが、がん形成期には安定的に発現が増加もしくは低下する GO 遺伝子群を同定した。また、腫瘍部で特徴的に遺伝子発現変化する分子を解析し、がん細胞のリンパ管侵襲に関連し得る遺伝子を探索した。

**【結果】**正常期、がん発生期、がん形成期における Visium による空間的遺伝子発現解析の結果、がんの発生期で RNA スプライシング制御や ROBO 受容体シグナルなどの GO 遺伝子群の発現に揺らぎが生じるが、がんが形成されると安定的にその発現が増加することが分かった。一方、ER ストレス応答もまた同様にがん発生期においては、細胞集団によってその発現にばらつきが認められるものの、がん形成期では安定的に発現が低下することを見出した (下図)。また、Visium 解析の結果、腫瘍部ではリンパ管内皮細胞が内皮-間葉転換 (Endothelial-Mesenchymal Transition: EndMT) する際に発現が変動することが知られているマーカー分子の変容が認められた。そこで、実際に腸管 whole mount 染色により EndMT マーカーを免疫染色した結果、がん細胞に近接したリンパ管内皮細胞で EndMT マーカーの発現が観察された。

本研究成果

