日消外会誌　40（5）：693，2007年

研究速報

大腸癌肝転移における肝星細胞産生 stromal cell-derived factor-1 の役割：chemokine（C-X-C motif）receptor 4 阻害剤を用いた新しい治療法の可能性

京都大学消化管外科

門川　佳央　　久保　　肇　　坂井　義治

目的：乳癌の進展過程でケモカイン stromal cell-derived factor-1（以下，SDF-1）を産生する間質細胞が重要な働きをすることが報告された[1]．今回，我々は癌細胞が他臓器に転移する過程における転移巣の間質細胞の役割に注目し，肝星細胞の産生する SDF-1 と大腸癌肝転移の相関を検討した．

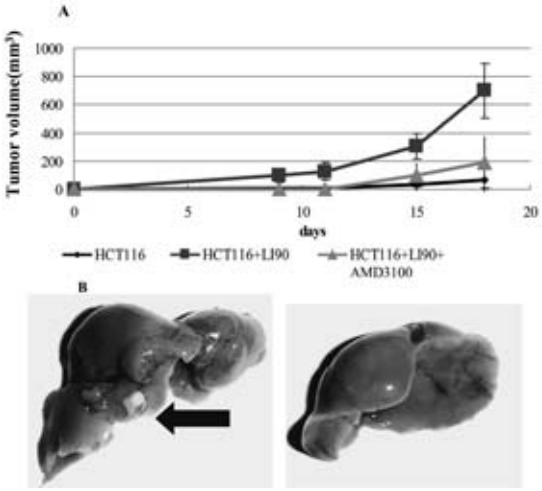
材料と方法：SDF-1 の受容体 CXCR4 陽性のヒト大腸癌細胞 HCT116（1.0×10^6個）と SDF-1 を産生するヒト肝星細胞 LI90（8.0×10^5個）をヌードマウスに皮下注射し，HCT116 単独群と，HCT116 と肝星細胞を混合した群とで腫瘍体積を比較した．また，CXCR4 阻害剤 AMD3100（10mg/kg，週 2 回腹腔内投与）の腫瘍抑制効果を検討した．大腸癌（CT26）肝転移マウスモデルにて CXCR4 阻害剤（10mg/kg，週 3 回腹腔内投与）の肝転移抑制効果を検討した．

結果：HCT116 と肝星細胞を混合して皮下注射した群では，HCT116 単独群よりも腫瘍は増大し，その効果は CXCR4 阻害剤で抑制された（**Fig. 1A**）．さらに，大腸癌肝転移マウスモデル（CT26 脾注後 7 日目）において，control 群（N＝5）では 5 匹中 3 匹に肝転移が認められたが，CXCR4 阻害剤投与群（N＝5）では肝転移は 1 匹も認められなかった（**Fig. 1B**）．

考察：肝転移巣では大腸癌細胞は高率に CXCR4 陽性であり[2]，大腸癌肝転移巣の周辺には肝星細胞が集まり，その産生するサイトカインが癌の生育に関与しているとの報告がある[3]．今回，肝星細胞の産生する SDF-1 に注目し，その受容体である CXCR4 を阻害することで大腸癌肝転移を抑制できると考えられた．HIV 感染症の治療薬として開発され，比較的副作用の少ないとされるこの CXCR4 阻害剤が，大腸癌肝転移の全く新しい予防，治療薬となる可能性があると考えられた．

Key word：liver metastasis

Fig. 1　A：Subcutaneous tumorigenecity of colon cancer cells was induced by hepatic stellate cells. But that was inhibited by CXCR4 inhibitor, AMD3100. B：left：AMD3100（－），right：AMD3100（＋）. arrow：liver metastasis.



文献：1）Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC et al：Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. Cell **121**：335―348, 2005　2）Alessandro O, Antonella P, Maria N et al：Inhibitory effects of anti-CXCR4 antibodies on human colon cancer cells. Cancer Immunol Immunother **54**：781―791, 2005　3）Shimizu S, Yamada N, Sawada T et al：In vivo and in vitro interactions between human colon carcinoma cells and hepatic stellate cells. Jpn J Cancer Res **91**：1285―1295, 2000

Hepatic Stellate Cell Helps Liver Metastasis of Colon Cancer Cells：A Nobel Strategy of Liver Metastasis by CXCR4 Inhibitor

Yoshio Kadokawa, Hajime Kubo and Yoshiharu Sakai
Department of Surgery, Kyoto University

＜2007年２月28日受理＞別刷請求先：門川　佳央　〒606-8507　京都市左京区聖護院川原町54　京都大学消化管外科

©2007 The Japanese Journal of Gastroenterological Surgery

Journal Web Site：http：//www.jsgs.or.jp/journal/