

【基盤研究(S)】

生物系(医歯薬学)



研究課題名 **がん幹細胞化に關与する Sphere 形成メカニズムを標的とした革新的治療開発**

九州大学・大学院医学研究院・教授 **まえはら よしひこ**
前原 喜彦

研究課題番号: 15H05792 研究者番号: 80165662

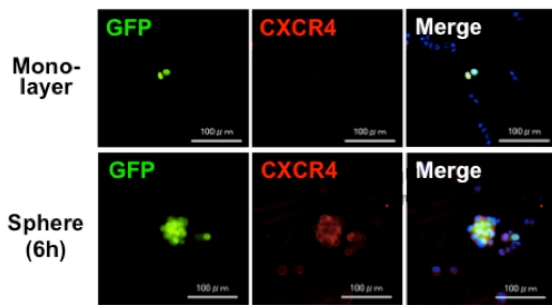
研究分野: 医歯薬学

キーワード: 癌、外科、細胞・組織、薬剤反応性、トランスレショナルリサーチ

【研究の背景・目的】

肉眼的がん消失後の再発は、化学療法や放射線治療などに抵抗性であるがん幹細胞(CSC)の存在を想定すると説明可能である。CSCの代表的な研究手法として sphere formation assay があるが、これは、培養系中の sphere 形成数により CSC の数を定量する方法である。しかし sphere 形成によるがん細胞の形質変化に関する具体的な分子メカニズムについては不明である。我々は、sphere 形成により細胞に誘導される種々の細胞生物学的な変化を追求する学問分野を「Sphere biology」と命名し、本研究ではそれをさらに発展・加速させ、がんを難治化へ導く Sphere 形成メカニズムを解明して治療に応用することを目的とする(図1)。

図1 Sphere形成とCXCR4の発現



Green: GFP Red: CXCR4 Blue: DAPI
免疫組織化学染色によってCXCR4を検出した。

【研究の方法】

- 1) Sphere 形成の分子生物学的機序を解明する。トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム解析などによる網羅的手法による sphere 形成に必須な分子を同定する。また、文科省「化合物ライブラリーを活用した創薬等最先端研究・教育基盤の整備事業」との共同研究として、化合物ライブラリーによる Sphere 形成阻害物質の網羅的探索を行う。
- 2) Sphere 形成後の変化とがん幹細胞の關係についての解析を行う。Sphere 形成後の下流シグナル、ジェネティック・エピジェネティックな変化、遺伝子発現について解析を行う。
- 3) 臨床検体での解析を行う。当科を含め研究分担者

の施設において腫瘍臓器の悪性腫瘍について臨床検体が系統的に保存されており、上記研究で同定された標的分子について発現解析を行う。

4) Sphere 形成を阻害する革新的治療法の開発を行う。標的遺伝子に相補的となる核酸を発現する遺伝子治療用センダイウイルス(SeV)ベクターを作成する。または、Sphere 形成を阻害する新たな低分子化合物が同定された場合には阻害剤の創薬を行う。

【期待される成果と意義】

本研究における「Sphere Biology」という新しい概念の分子生物学的観点からの理解により、がん幹細胞研究分野や再生医療分野へ直接的、間接的に成果を還元できるという点で特徴がある。本研究において、Sphere 形成とがん幹細胞の關係やがん幹細胞のニッチを同定し、これらの分子生物学的特性を解析することによって、がん幹細胞を狙い撃ちすることができる治療標的分子を同定する事が可能となる。さらに、既存の治療法と組み合わせることで、がん治療のブレークスルーになりうる可能性がある。

治療標的分子が同定されれば、センダイウイルスを用いた遺伝子治療が計画可能である。また、低分子化合物により Sphere 形成阻害、Sphere 崩壊という新たな視点から新たな作用機序の創薬を行うことが可能になる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Taniguchi K, Maehara Y, et al. A gp130-Src-YAP module links inflammation to epithelial regeneration. *Nature*. 2016; 519:57-62.
- Morodomi Y, Maehara Y, et al. BioKnife, a uPA activity-dependent oncolytic Sendai virus, eliminates pleural spread of malignant mesothelioma via simultaneous stimulation of uPA expression. *Molecular Therapy*. 2012; 20:769-77.

【研究期間と研究経費】

平成27年度-31年度 144,000千円

【ホームページ等】

<http://www.kyudai2geka.com>