

令和 6 年 5 月 1 日現在

機関番号：81303

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17416

研究課題名（和文）TGF-シグナル抑制因子CD109の膵がんにおける機能解明

研究課題名（英文）Function of CD109 as suppressor of TGF-beta signaling in pancreatic cancer

研究代表者

岩井 渉（Iwai, Wataru）

地方独立行政法人宮城県立病院機構宮城県立がんセンター（研究所）・がん幹細胞研究部・特任研究員

研究者番号：80814540

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：GPI型膜タンパク質CD109はTGF-シグナルを抑制し細胞増殖を促進すると考えられ、実際、扁平上皮がんでの発現亢進が報告されている。本申請ではCD109やさらにはTGF-シグナルを標的とした治療法が可能か、基礎データの収集を進め検討する。研究の結果、CD109はPDAC細胞の転移に関連する腫瘍形成能と細胞運動性の促進に重要な役割を果たしていることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵がんは代表的な難治性がんであり、新しい治療標的が必要である。わたしはTGF-シグナルにかかわる分子CD109に焦点を当て解析した結果、CD109が膵がん細胞の造腫瘍能・遊走能に関わることを明らかにした。実際の患者検体においても、CD109はがん細胞で高発現し、CD109高発現症例は遠隔転移が有意に多かった。今後は更に知見を重ねることでCD109を標的とした治療法の開発を進める。

研究成果の概要（英文）：The GPI-anchored protein CD109 is thought to suppress TGF- signaling and promote cell proliferation, and indeed its expression is increased in squamous cell carcinoma. In this study, we will investigate CD109 and TGF- signaling to target CD109 and TGF- signaling in the treatment of squamous cell carcinoma. The results of this study indicate that CD109 plays an important role in promoting tumorigenic potential and cell motility, resulting in PDAC cell metastasis.

研究分野：がん生物学

キーワード：膵癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

TGF- β シグナル伝達系は、がんの発生/悪性化に対して二面性を示す。その活性はがんの進展過程や、がん種に応じて複雑に制御されているとされるが、全貌は明らかではない。GPI 型膜タンパク質 CD109 は TGF- β シグナルを抑制し細胞増殖を促進すると考えられ、実際、扁平上皮がんでの発現亢進が報告されている。一方 JAK/STAT シグナル伝達系の制御に働く (Chuang, Nature Med, 2017) との報告もあり、がんにおける CD109 の機能にはまだ議論がある。最近膵がんでの CD109 発現亢進の可能性が報告され、申請者が病理標本 60 例で確認したところ、弱陽性を含め約半数で CD109 の発現を認めた。一方、CD109 がターゲットとするシグナル経路など機能の詳細や、がんにおける発現亢進のメカニズムなどは学術的な問いとして残されており、がん病態の理解や治療法開発を進める上で解明すべき課題である。難治性腫瘍として代表的な膵がんは、その早期診断、根治療法の開発が希求されている。これまで多くの研究が展開されてきたが、決定的な解決には至っておらず、様々な角度からの膵がん病態研究が必要とされている。TGF- β シグナルに関してはその 2 面性から分子標的薬の開発が困難とされてきた。しかし、膵がんの半数以上の症例で、下流シグナル分子 SMAD4 の機能喪失変異が見られることや、申請者の CD109 ノックダウンによる造腫瘍性低下などから、治療標的として有望であると考えられる。本申請では CD109 やさらには TGF- β シグナルを標的とした治療法が可能か、基礎データの収集を進め検討する。さらに TGF- β シグナルは正常細胞の発生、分化を司り、また炎症性疾患など、がん以外の病態でも重要な役割を果たしている。本申請では CD109 の発現制御機構の解明や、関連シグナル分子の同定により、TGF- β シグナル伝達系制御の新たな側面を明らかにすることも期待される。

2. 研究の目的

膵がんにおける CD109 とその関連分子の機能を明らかにし、これらを基盤とする、がん診断あるいは治療法開発のための基礎データを収集する。さらに、TGF- β シグナルなど、がんにおける主要なシグナル伝達系の制御機構の新たな側面を明らかにする。CD109 はこれまで扁平上皮がんマーカーとしての研究が先行し、その機能は TGF- β シグナル抑制による「増殖の促進」と考えられてきた。しかし TGF- β が腫瘍微小環境のリモデリングにも働くことから、分泌型 CD109 (図 2) が「転移」や「免疫監視回避」に機能している可能性も高い。本研究ではこのような CD109 の新規機能の解明を目指す。また、研究協力者の菅村 (研究所 特任部長、東北大学 名誉教授) らが開発した超免疫不全 NOG マウスや、当研究所に併設された組織バンクにストックされた手術検体など、独自の研究材料が利用できることも本研究遂行に有利な点である。実際、これらの材料を用いて、肝がん、胆管がん、肺がん、頭頸部がん、成人 T 細胞白血病などの悪性化機構やがん幹細胞に関する研究が行われ、一部は製薬企業との共同研究へと展開している。

3. 研究の方法

CD109 ノックダウン/過剰発現細胞を NOG マウス皮下に移植し、その後の腫瘍の成長を観察する。すでに一部実施しており、問題はない。膵臓への同所移植では、ルシフェラーゼ遺伝子を細胞に導入し、in vivo イメージングにより評価する。すでに作成した CD109 ノックダウン (PANC-1) 過剰発現 (AsPC-1, MIAPaCa-2) 細胞に TGF- β を投与し、SMAD などシグナル分子のタンパク量やリン酸化状態をウェスタンブロットにより評価する。同様に JAK/STAT 経路のシグナル分子も検討する。さらにリン酸化タンパク質抗体アレイ (RayBiotech) を用いて、これら以外のシグナル分子の活性化/不活性化がないか検討する。通常の実験手技で、実施上の問題はない。

4. 研究成果

- ・ CD109 をノックダウンすると造腫瘍性が低下した。その一方で、接着状態での in vitro 増殖能はわずかにしか低下しなかった。
- ・ CD109 ノックダウンによって細胞遊走能が低下した。
- ・ 膵がん検体の CD109 免疫染色を行い、癌部の染色強度によって分類した。その結果、CD109 強発現症例は遠隔転移が有意に多い結果であった。

以上の結果から、CD109 は PDAC 細胞の転移に関連する腫瘍形成能と細胞運動性の促進に重要な役割を果たしていることがわかった。PDAC 症例における CD109 を介した転移の増大および NOG マウスにおける PANC-1 細胞の腫瘍化の分子機序は完全には解明されていないが、本研究は、CD109 が PDAC 細胞の腫瘍化と転移運動性に関与しているという概念、および CD109 が PDAC の潜在的な治療標的であることを示唆するものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hatsuzawa Yuuri, Yamaguchi Kazunori, Takanashi Tomoka, Sato Ikuro, Tamai Keiichi, Mochizuki Mai, Iwai Wataru, Wakui Yuta, Abue Makoto, Yamamoto Kuniharu, Yasuda Jun, Mizuma Masamichi, Unno Michiaki, Sugamura Kazuo	4. 巻 20
2. 論文標題 CD109 promotes the tumorigenic ability and metastatic motility of pancreatic ductal adenocarcinoma cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pancreatology	6. 最初と最後の頁 493 ~ 500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pan.2020.01.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasumoto Akihiro, Fujimori Haruna, Mochizuki Mai, Shibuya-Takahashi Rie, Nakamura-Shima Mao, Shindo Norihisa, Yamaguchi Kazunori, Fukushi Daisuke, Wakui Yuta, Sugai Takahiro, Iwai Wataru, Abue Makoto, Sato Ikuro, Satoh Kennichi, Katayose Yu, Yasuda Jun, Shibata Chikashi, Tamai Keiichi	4. 巻 655
2. 論文標題 BEX2 is poor prognostic factor and required for cancer stemness in gastric cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 59 ~ 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.03.025	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukushi Daisuke, Shibuya Takahashi Rie, Mochizuki Mai, Fujimori Haruna, Kogure Takayuki, Sugai Takahiro, Iwai Wataru, Wakui Yuta, Abue Makoto, Murakami Kazuhiro, Nakamura Yasuhiro, Yasuda Jun, Yamaguchi Kazunori, Sugamura Kazuo, Shibata Chikashi, Katayose Yu, Satoh Kennichi, Tamai Keiichi	4. 巻 112
2. 論文標題 BEX2 is required for maintaining dormant cancer stem cell in hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4580 ~ 4592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15115	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saijoh Satoshi, Nakamura-Shima Mao, Shibuya-Takahashi Rie, Ito Ryo, Sugawara Akira, Yamazaki Tomoko, Imai Takayuki, Asada Yukinori, Matsuura Kazuto, Iwai Wataru, Wakui Yuta, Abue M, Kawamura S, Katayose Y, Fujimori H, Mochizuki M, Yasuda J, Yamaguchi K, Sugamura K, Satoh K, Katori Y, Tamai K	4. 巻 537
2. 論文標題 Discovery of a chemical compound that suppresses expression of BEX2, a dormant cancer stem cell-related protein	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 132 ~ 139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.11.022	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tamai Keiichi, Nakamura-Shima Mao, Shibuya-Takahashi Rie, Kanno Shin-Ichiro, Yasui Akira, Mochizuki Mai, Iwai Wataru, Wakui Yuta, Abue Makoto, Yamamoto Kuniharu, Miura Koh, Mizuma Masamichi, Unno Michiaki, Kawamura Sadafumi, Sato Ikuro, Yasuda Jun, Yamaguchi Kazunori, Sugamura Kazuo, Satoh Kennichi	4. 巻 10
2. 論文標題 BEX2 suppresses mitochondrial activity and is required for dormant cancer stem cell maintenance in intrahepatic cholangiocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 .
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-78539-0	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------