

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：81303

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18788

研究課題名（和文）CD271陽性がん幹細胞標的治療法の確立

研究課題名（英文）Establishment of CD271-targeting therapy

研究代表者

藤井 慶太郎（Fujii, Keitaro）

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・共同研究員

研究者番号：30839379

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：申請者らはこれまで、下咽頭がんが腫瘍形成するためにはCD271（神経成長因子受容体）の働きが必須であり、CD271陽性がん細胞によってCD271陰性がん細胞を含むヘテロな腫瘍組織が構築されることを明らかにしてきた。したがって、CD271の機能を阻害することができれば、腫瘍全体を縮小へ向かわせることが可能であると考えられる。検討した結果、次のことが明らかになった：1. CD271陽性細胞を狙った治療抗体によって、腫瘍容積全体が現象した。2. CD271シグナルの伝達には、分子Xが必要であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

私たちはCD271陽性細胞を狙うことで、癌組織全体の治療が可能であることを示した。今後さらに検討を続けることで、臨床応用を狙っていく。

研究成果の概要（英文）：We have shown that CD271 (nerve growth factor receptor) is essential for tumorigenesis in hypopharyngeal carcinoma, and that CD271-positive cancer cells form a heterogeneous tumor tissue produce both CD271-negative and positive cancer cells. Therefore, if the function of CD271 can be inhibited, it may be possible to reduce the size of the entire tumor. Our studies revealed: 1. therapeutic antibodies targeting CD271-positive cells caused a reduction of overall tumor volume; 2. molecular X is required for CD271 signaling

研究分野：頭頸部外科

キーワード：下咽頭がん

1. 研究開始当初の背景

がんは、異なる性質をもったヘテロな細胞で構築されており、抗がん剤や放射線治療を行っても、治療後に一部の細胞が残存し、再発の原因となっている。近年、がん細胞集団の中でも、造腫瘍能・治療抵抗性・自己複製能・多分化能の高い“がん幹細胞”が存在し、腫瘍全体の構築に関与するという説が提唱されてきた。ヘテロな細胞集団はこの一部のがん幹細胞から生み出されているとされている。したがって、がん幹細胞を選択的に攻撃できれば、腫瘍組織全体の縮小につながると考えられている。しかし、現在までがん幹細胞を同定した報告がみられる一方で、*in vivo*での治療効果を検証した報告例はほとんどなく、がん幹細胞を標的とした治療法が現実的に有効であるかの検証は不十分である。

これまで、申請者は頭頸部がんの中でも、特に予後の悪い下咽頭がんを用いてがん幹細胞の探索を行ってきた。その結果、CD271 (神経成長因子受容体)を高発現する細胞において、造腫瘍性が高く、シスプラチン抵抗性が高く、ノックダウンによって造腫瘍性が失われることから、CD271陽性細胞が下咽頭がんにおけるがん幹細胞であることを見出した (*PLoS One*, 013, *Sci. Rep.*, 2016)。これらの結果から、申請者は下咽頭がんにおいて、“CD271陽性がん幹細胞を標的とすれば、腫瘍全体の治療につながるか?”という、問いを検証できると考えた。を計画した。

着想に至った経緯：

以前の検討から、下咽頭がんにはCD271陽性・陰性が混在しているにも関わらず、CD271陽性細胞のみが強い造腫瘍能を有し、CD271のノックダウンによって顕著に造腫瘍能が抑制されることを見出した。このことから、申請者は“CD271陽性細胞を標的とすることで、腫瘍全体の縮小が可能であるのではないか?”と考えた。現在まで、CD271を標的としたがんの治療法は開発されていない。また、下咽頭がんは予後不良であり、QOLの悪いがんであることが知られているが、現在まで有望な治療標的に乏しく、新規治療法の開発は急務である。以上のことから、下咽頭がんの新規治療法として、CD271陽性細胞を標的とする着想に至った。具体的にはCD271陽性細胞(がん幹細胞)の除去により腫瘍縮小が起きるかの検証、*in vivo*においてCD271陽性細胞を標的とする治療法の検討、CD271陽性細胞がん幹細胞化する原因、について調査することで、下咽頭がんにおけるCD271標的治療の有望性と、未解明だった悪性化機序について示せると考え、本申請を行う。

2. 研究の目的

本申請では、“CD271陽性がん幹細胞を標的として、下咽頭がんの腫瘍縮小効果は得られるか?”を検証し、下咽頭がんの標的治療の実現を目指す。

3. 研究の方法

下咽頭がん細胞株 HPCM2 を主に用いて検討を進めた。

4. 研究成果

抗CD271抗体を新たに作成した。ヒト化を行い、治療抗体を作成することができた。CD271陽

性細胞を狙うことで、癌組織全体が減少することが判明した。

また、癌部の CD271 特異的に認識する抗体を得ることができた。詳細な検討の結果、癌部特異的な糖鎖修飾が CD271 に起きていることが予想され、糖鎖を含むエピトープを認識していることが判明した。

以上のことから、CD271 陽性細胞を狙うことががん治療に結びつくことが実証され、さらに癌特異的に標的とするための手がかりを得ることができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Ito Shin, Hashimoto Aya, Yamaguchi Kazunori, Kawamura Sadafumi, Myoen Shingo, Ogawa Maki, Sato Ikuro, Minato Takamichi, Miyabe Shingo, Nakazato Akira, Fujii Keitaro, Mochizuki Mai, Fujimori Haruna, Tamai Keiichi, Niihori Tetsuya, Aoki Yoko, Sugawara Akira, Sasano Hironobu, Shima Hiroshi, Yasuda Jun | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 A novel 8.57 kb deletion of the upstream region of <i>PRKAR1A</i> in a family with Carney complex | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Molecular Genetics & Genomic Medicine | 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) 10.1002/mgg3.1884 | 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 Fujii Keitaro, Morita Shinkichi, Mochizuki Mai, Shibuya Takahashi Rie, Fujimori Haruna, Yamaguchi Kazunori, Abe Jiro, Yamazaki Tomoko, Imai Takayuki, Sugamura Kazuo, Yasuda Jun, Satoh Kennichi, Sato Ikuro, Saito Koyama Ryoko, Fujishima F, Sasano H, Kato Y, Matsuura K, Asada Y, Tamai K | 4. 巻 113 |
| 2. 論文標題 Establishment of a monoclonal antibody against glycosylated CD271 specific for cancer cells in immunohistochemistry | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Science | 6. 最初と最後の頁 2878 ~ 2887 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15340 | 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 Nakazato Akira, Mochizuki Mai, Shibuya-Takahashi Rie, Fujimori Haruna, Fujii Keitaro, Saijoh Satoshi, Morita Shinkichi, Yamazaki Tomoko, Imai Takayuki, Sato Ikuro, Satoh Kennichi, Yamaguchi Kazunori, Sugamura Kazuo, Yasuda Jun, Matsuura Kazuto, Shojaku Hideo, Asada Yukinori, Tamai Keiichi | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 RELA is required for CD271 expression and stem-like characteristics in hypopharyngeal cancer | 5. 発行年 2022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/s41598-022-22736-6 | 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 - |

〔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 |
|---------|---------|
|---------|---------|