

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：2020～2022

課題番号：20K17767

研究課題名（和文）肺扁平上皮癌における癌幹細胞維持機構の解明

研究課題名（英文）Mechanisms of maintaining cancer stem cells in lung squamous cell carcinoma

研究代表者

菅井 隆広（Sugai, Takahiro）

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：40869955

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）：申請者の研究室では、これまでにCD271陽性細胞が肺扁平上皮がんのがん幹細胞であり、CD271自身が造腫瘍能・治療抵抗性・増殖能・遊走能を制御すること、また、CD271陽性細胞を標的とすることで、腫瘍抑制効果が得られることを明らかにしてきた。一方で、なぜCD271陽性がん幹細胞が発生・維持されるのか、その分子機構はいまだ明らかとなっていない。申請者は、この維持機構が新規治療標的となりうると考えた。研究の結果、肺扁平上皮がんの増殖・幹細胞性にはCD271に加えて分子Xが必要であることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

私たちは肺扁平上皮がんにおけるあらたな分子標的Xを見出した。今後は更に検討を続けて、臨床応用を目指す

研究成果の概要（英文）：We have previously shown that CD271-positive cells are cancer stem cells of squamous cell lung cancer, that CD271 regulates tumorigenic potential, therapeutic resistance, proliferative capacity, and migratory ability, and that targeting CD271-positive cells has a tumor suppressive effect. On the other hand, the molecular mechanism of why CD271-positive cancer stem cells are generated and maintained remains unclear. We hypothesized that this maintenance mechanism could be a novel therapeutic target. In this project, we revealed that molecular X is required for the growth and stemness of squamous cell lung cancer in addition to CD271.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：肺がん

1. 研究開始当初の背景

がん組織は、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、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。このがん幹細胞を選択的に攻撃することで、腫瘍組織全体の縮小に繋がると考えられている。しかし、現在まで、がん幹細胞の同定の報告は多くあるが、実際に標的として *in vivo* での治療効果を検証した例はほとんどなかった。

申請者の研究室ではこれまで、肺がんの中でも未だ有望な治療標的の乏しい扁平上皮がん に焦点を当て、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) を高発現する細胞ががん幹細胞であり、有望な治療標的となることを以下のように示してきた：

- ・ CD271 高発現細胞は腫瘍再構築能が高い (図 1)
- ・ CD271 陽性細胞は転移能 (遊走) 能が高い (*Lab. Invest.* 2019)
- ・ 増殖能は CD271 に完全に依存する (*Lab. Invest.* 2019)

次に、CD271 が実際に治療標的となり得るかどうかを検証するため、独自に抗 CD271 抗体の樹立を行った。抗体をヒト化し、免疫不全マウスに移植した CD271 発現腫瘍に免疫細胞 (NK 細胞) と共に投与したところ、CD271 陽性細胞に対して抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性を示し、CD271 陰性細胞も含む腫瘍全体の抑制が認められた (*Cancer Lett.* 2019)。

この CD271 高発現がん幹細胞は、いつ生じ、どう維持されるのだろうか？

先行研究では、正常組織幹細胞からがん幹細胞を含む腫瘍が生じ、cell autonomous あるいは niche からの刺激によってがん幹細胞が維持されると考えられている。申請者はヒトがん組織における CD271 分布を詳細に検討したところ；

- ・ 正常組織において、CD271 は気管支上皮に発現しており、非増殖性であるが、がんにおいて CD271 陽性細胞は増殖性である。
- ・ がん組織の CD271 分布はヘテロであり、特に浸潤先端に強く発現する。
- ・ *in vitro* においては、CD271 高発現細胞と低発現細胞が容易に移行し合う。

以上から、正常気管支上皮の幹細胞の CD271 は、がん化にともなってその役割を変化させており、さらに、がん組織において CD271 高発現を保つ刺激が存在する可能性が考えられた。これを解明すれば、がん幹細胞維持の分子基盤を標的にできる。そこで、本研究では、

CD271 陽性細胞のがん化によるがん幹細胞性獲得機序の解明

肺扁平上皮がんにおける CD271 陽性細胞維持機構の解明

を計画した。

2. 研究の目的

本申請では、肺扁平上皮がんにおける CD271 の増殖能獲得機序、発現亢進機構を解明することで、新規治療標的の探索と、肺扁平上皮がん発がん機構の解明を目指している。

3. 研究の方法

肺扁平上皮がんおよび正常気管支上皮細胞株を主に用いて、研究を進めた。

4 . 研究成果

詳細な解析の結果、肺扁平上皮がんにおいて、CD271 は分子 X と結合することで、増殖性・幹細胞性シグナルを発揮することが判明した。CD271 および分子 X はどちらも癌部に高発現していた。さらに、分子 X は正常気管支上皮細胞株に対して増殖性・幹細胞性を発揮していなかった。以上のことから、分子 X は肺扁平上皮がんにおける癌特異的なあたらしい治療標的であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 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 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 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
---------	---------