

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：2021～2023

課題番号：21K15937

研究課題名（和文）E3複合体による肝細胞癌幹細胞の制御と治療応用

研究課題名（英文）Role of E3 complex in hepatocellular carcinoma

研究代表者

福士 大介（Fukushi, Daisuke）

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：70816446

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：近年、癌組織の中に「癌幹細胞」の存在が報告されている。癌幹細胞は静止期（G0期）に存在するため、抗癌剤や放射線照射に対して強い耐性を持ち、治療抵抗性の主因を担っている。従って、静止期に存在する癌幹細胞を通常の細胞周期に誘導できれば、効果的な癌治療に結びつく。本研究から、肝細胞癌はBEX2によって静止期に誘導され、がん幹細胞形質を発揮することがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝細胞癌は肝内転移など根治の困難な疾患である。固形がんの撲滅には治療抵抗性であるがん幹細胞の性質を知り、新規治療法に結びつける必要がある。本研究から、肝細胞癌はBEX2によって静止期に誘導され、がん幹細胞形質を発揮することがわかった。今後も知見を積み重ね、臨床応用への道を探る。

研究成果の概要（英文）：Recently, cancer stem cells have been identified in cancerous tissues. Since cancer stem cells exist in the dormant phase (G0 phase), they are highly resistant to anticancer drugs and irradiation and are the major cause of treatment resistance. Therefore, induction of quiescent cancer stem cells into the normal cell cycle would lead to effective cancer therapy. In this study, we found that hepatocellular carcinoma cells are induced into quiescence by BEX2 and exhibit cancer stem cell properties.

研究分野：がん生物学

キーワード：肝細胞癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、癌組織の中に「癌幹細胞」の存在が報告されている。癌幹細胞は静止期(G0期)に存在するため、抗癌剤や放射線照射に対して強い耐性を持ち、治療抵抗性の主因を担っている。従って、静止期に存在する癌幹細胞を通常の細胞周期に誘導できれば、効果的な癌治療に結びつく。血液癌においてはFbw7分子が静止期の維持に重要であることが示されている。しかし、固形癌における癌幹細胞の静止期の維持に関しては、多くの点が未解明のままである。申請者らは胆管癌において静止期癌幹細胞に高発現している遺伝子BEX2を同定した(Sci Rep in press)。BEX2はミトコンドリアタンパクと会合し、酸化リン酸化を抑制することで細胞を低エネルギー状態に遷移させる。申請者らはBEX2発現がなにによって制御されているのかを探るためにBEX2会合タンパクを網羅的にスクリーニングした。その結果、E3複合体であるFEM1B/CUL2がBEX2と会合し、ユビキチン化された結果、BEX2は速やかに分解されることを突き止めた(Sci Rep in press)。また、転写因子であるUSF2がBEX2プロモーターに結合し、BEX2の転写を促進することも明らかになった(in revision)。従って、何らかの理由でこのE3複合体が働かない場合に、BEX2が残存し静止期癌幹細胞として機能することが考えられた。

申請者らは、免疫不全マウスにおける造腫瘍能を指標として、新規癌幹細胞マーカーのスクリーニングを行ってきた。多数の表面分子をスクリーニングした結果、胆管癌においてはCD274 lowが(Cancer Sci 2014)、頭頸部癌においてはCD271 high(NGF受容体)が(PLoS One 2013, Sci Rep 2016, Lab Invest 2019, Cancer Lett 2019)、成人T細胞白血病においてはCA9 highがマーカーとなることを(Cancer Sci 2016, 2017)報告してきた。CD274 low細胞をそのまま標的にはできないため、胆管癌においてさらにCD274を手がかりにスクリーニングを続けたところ、BEX2 highが造腫瘍能の高い細胞であることを突き止めた(Sci Rep, in press)。癌種を広げて解析したところ、ヒト肝細胞癌においてBEX2陽性癌細胞は明瞭に非増殖期に局在しており、本申請内容に至った。

2. 研究の目的

本研究では、肝細胞癌における静止期癌幹細胞に関して、特にBEX2に着目して研究をすすめる。臨床では、抗癌剤使用によって一時的に癌が縮小しても、耐性をもつ癌細胞がふたたび増殖転移をはじめるとは枚挙にいとまがない。これまで、幾多の抗癌剤が臨床の現場で使用されてきたが、特に固形癌において、抗癌剤によって癌を完治させることはほぼ不可能である。この原因として考えられている癌幹細胞の存在は、当初血液癌で報告されたが、その後固形癌でも多くの報告が見られるようになった。癌組織内に治療抵抗性の細胞集団(=癌幹細胞)が存在することはほぼ確実視され、実際それを同定するための表面マーカーは多数報告されてきたが(CD133, CD90, CD44等)、癌幹細胞がどのようにその治療抵抗性を発揮しているかは、ほとんどの点で不明であった。極めて報告の少ない固形癌の静止期癌幹細胞に関して、申請者のグループは独自の研究を世界に先駆けて展開しており、今後これを消化器癌に限らず幅広い癌種において確認していく予定である。

3. 研究の方法

肝細胞癌細胞株を用いて研究を進める。また、肝細胞癌症例を用いて免疫染色を行い、臨床データとの相関を取る。

4. 研究成果

ヒト検体では以下のことが明らかになった：

- ・ヒト肝細胞癌症例において、BEX2は正常部と比較して有意に高発現していた。
- ・BEX2高発現症例は予後不良であった。
- ・BEX2と増殖性マーカーKi67は排他的に存在した。

ヒト細胞株では以下のことが明らかになった：

- ・BEX2は静止期に存在し、血清飢餓状態ではBEX2発現が増加した。
- ・BEX2をノックダウンするとスフェア形成能が低下・ALDH活性が低下・シスプラチン感受性が増加した。
- ・シスプラチン処理によってBEX2発現は増大した。

以上のことから、肝細胞癌は BEX2 によって静止期に誘導され、がん幹細胞形質を発揮すると考えられた。今後は、BEX2 を標的とした小分子化合物のスクリーニングを行い、がん幹細胞特異的治療法の開発を目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0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 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 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 -

〔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
---------	---------