

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：17401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15595

研究課題名(和文) アラキドン酸カスケードを介した癌幹細胞制御機構の解明

研究課題名(英文) Identification of the molecular mechanism underlying cancer stem cell regulation via arachidonic cascade

研究代表者

石本 崇胤 (ISHIMOTO, Takatsugu)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・特任講師

研究者番号：00594889

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：癌幹細胞は各種癌において治療抵抗性や転移再発に関与することが報告されているが、膵癌における最も臨床的意義を持つ癌幹細胞マーカーは明らかにされていなかった。本研究では慢性炎症における臨床的に有用な膵癌幹細胞マーカーを明らかにするとともに、マウス膵腫瘍モデルを用いて膵癌幹細胞分画拡大を介した膵癌進展メカニズムの検討をおこなった。今後、ヒト膵管癌に組織学的に類似したマウス膵腫瘍を用いた解析により、膵癌バイオマーカー研究への応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Based on cancer stem cell (CSC) theory, tumors consist of a hierarchical organization of cellular subpopulations that have stem cell-like properties, and these tumor cells have been implicated in chemoresistance and tumor relapse. However, the most important CSC marker harboring a clinical impact in pancreatic cancer has not yet been determined. The purpose of current study was to identify the critical CSC marker in pancreatic cancer and to examine the molecular mechanism of pancreatic cancer progression via CSC expansion. Further analysis on pancreatic tumors in gene engineering mice leads to the identification of new pancreatic cancer biomarker.

研究分野：外科学、腫瘍生物学

キーワード：癌幹細胞 慢性炎症 アラキドン酸

1. 研究開始当初の背景

アラキドン酸カスケードにおいて産生される代謝物は癌の増殖・進展に深く関わることが知られていたが、抗癌剤・放射線治療に対する抵抗性や再発の原因となる癌幹細胞分画におけるアラキドン酸カスケードの活性化意義は不明であった。

2. 研究の目的

癌組織中の炎症により惹起されるアラキドン酸カスケードと癌幹細胞特性の相互関係を明らかにし、癌幹細胞を制御し得るアラキドン酸代謝物を同定することを目的とした。

3. 研究の方法

(1)アラキドン酸代謝物であるプロスタグランジン E2 (PGE2)の分解酵素である 15-PGDH 発現と膵癌進展における意義について膵癌細胞及び膵特異的 K-ras 変異マウスを用いた解析をおこなった。

(2)新たに樹立した大腸癌幹細胞株(PLR123)を用いて、抗がん剤抵抗性の分子メカニズムを明らかにするために候補遺伝子の機能解析をおこなった。

4. 研究成果

(1)PGE2 の分解酵素である 15-PGDH について臨床検体における発現解析、膵癌細胞株を用いて 15-PGDH 遺伝子の機能解析を行った。さらに膵癌微小環境における 15-PGDH 発現制御メカニズムを見出した。この研究結果に基づいて inhibitor や中和抗体を用いた解析によって膵癌細胞株の増殖能・sphere 形成能に与える影響を評価した。さらに膵腫瘍自然発症モデルマウスと 15-PGDH ノックアウトマウスの交配をおこない、生体内における腫瘍形成・膵癌幹細胞マーカー発現への影響について評価をおこなった。

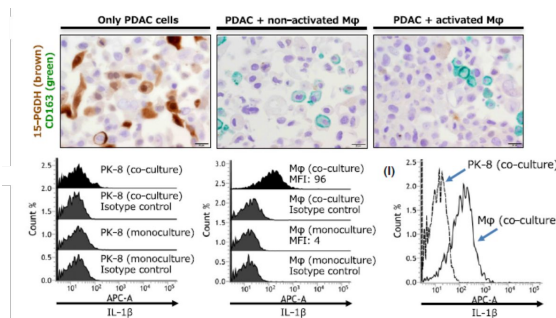


図 1: マクロファージとの直接共培養による膵癌細胞 15-PGDH 発現の変化

(2)各種癌幹細胞マーカーを高発現し腫瘍形成能と自己複製能を有している in vitro 癌幹細胞株が、細胞周期を制御し抗癌剤抵抗性を示すメカニズムとしてユビキチンリガーゼ FBXW7 を介した c-Myc 分解機構が存在する事を明らかにした。

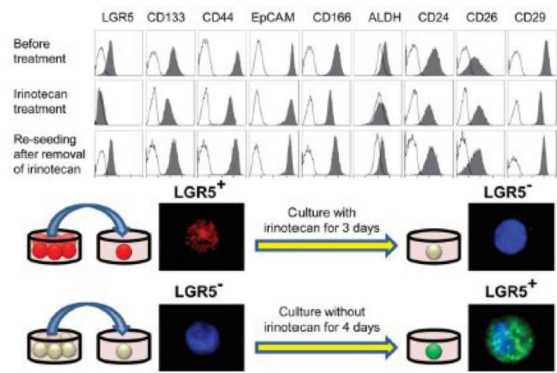


図 2: 大腸癌幹細胞における癌幹細胞マーカーの発現変化

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 7 件)

Arima K, Komohara Y, Bu L, Tsukamoto M, Itoyama R, Miyake K, Uchihara T, Ogata Y, Nakagawa S, Okabe H, Imai K, Hashimoto D, Chikamoto A, Yamashita YI, Baba H, Ishimoto T. Downregulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase by interleukin-1 from activated macrophages leads to poor prognosis in pancreatic cancer. *Cancer Sci.* 2018 Feb;109(2):462-470. 査読有 オープンアクセス有 謝辞記載有 doi:10.1111/cas.13467

Ishimoto T, Miyake K, Nandi T, Yashiro M, Onishi N, Huang KK, Joyce LN, Kalpana R, Tay ST, Suzuki Y, Cho BC, Kuroda D, Arima K, Izumi D, Iwatsuki M, Baba Y, Oki E, Watanabe M, Saya H, Hirakawa K, Baba H, Tan P. Activation of Transforming Growth Factor Beta 1 Signaling in Gastric Cancer-associated Fibroblasts Increases Their Motility, via Expression of Rhomboid 5 Homolog 2, and Ability to Induce Invasiveness of Gastric Cancer Cells. *Gastroenterology* 2017 Jul;153(1):191-204.e16 査読有り、オープンアクセス無し、謝辞有り doi: 10.1053/j.gastro.2017.03.046.

Izumi D, Ishimoto T, Miyake K, Eto T, Arima K, Kiyozumi Y, Uchihara T, Kurashige J, Iwatsuki M, Baba Y, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Yoshida N, Watanabe M, Goel A, Tan P, Baba H. Colorectal Cancer stem cells acquire chemoresistance through the upregulation of F-box/WD repeat-containing protein 7 and the consequent degradation of c-Myc. *Stem Cells.* 2017 Sep;35(9):2027-2036. 査読有

オープンアクセス無 謝辞記載無
doi: 10.1002/stem.2668

Yagi T, Baba Y, Ishimoto T, Iwatsuki M, Miyamoto Y, Yoshida N, Watanabe M, Baba H. PD-L1 Expression, Tumor-infiltrating Lymphocytes, and Clinical Outcome in Patients With Surgically Resected Esophageal Cancer. *Ann Surg.* 2017 Dec 4. In press 査読有 オープンアクセス無 謝辞記載無
doi: 10.1097/SLA.0000000000002616

Arima K, Yamashita YI, Hashimoto D, Nakagawa S, Umezaki N, Yamao T, Tsukamoto M, Kitano Y, Yamamura K, Miyata T, Okabe H, Ishimoto T, Imai K, Chikamoto A, Baba H. Clinical usefulness of postoperative C-reactive protein/albumin ratio in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg.* 2017 Aug 26 [Epub ahead of print] 査読有 オープンアクセス無 謝辞記載無
doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.08.016

Tokunaga R, Imamura Y, Nakamura K, Ishimoto T, Nakagawa S, Miyake K, Nakaji Y, Tsuda Y, Iwatsuki M, Baba Y, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Saeki H, Yoshida N, Oki E, Watanabe M, Oda Y, Bass AJ, Maehara Y, Baba H: Fibroblast growth factor receptor 2 expression, but not its genetic amplification, is associated with tumor growth and worse survival in esophagogastric junction adenocarcinoma. *Oncotarget* 7(15):19748-61, 2016. 査読有り、オープンアクセス有り、謝辞無し
doi: 10.18632/oncotarget.7782

Yamamura K, Baba Y, Nakagawa S, Mima K, Miyake K, Nakamura K, Sawayama H, Kinoshita K, Ishimoto T, Iwatsuki M, Sakamoto Y, Yamashita Y, Yoshida N, Watanabe M, Baba H: Human microbiome *Fusobacterium nucleatum* in esophageal cancer tissue is associated with prognosis. *Clin Cancer Res* 22(22), 2016. 査読有り、オープンアクセス無し、謝辞無し
doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1786.

〔学会発表〕(計 8 件)

Ishimoto T, Arima K, Baba Y, Yamashita Y, Baba H. Inhibition of 15-PGDH causes Kras-driven tumor expansion through all-trans retinoic acid metabolism in the pancreas. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2018, Apr 16rd 2018. Chicago

Ishimoto T, Miyake K, Yashiro M, Eto T, Izumi D, Arima K, Baba Y, Watanabe M,

Hirakawa K, Baba H “ RHBDF2 in stromal fibroblasts mediates TGF- signaling and enhances gastric cancer cell invasion via intercellular crosstalk. ” AACR Annual Meeting 2017, Apr 4rd 2017. Walter E. Washington Convention Center

Arima K, Ishimoto T, Ohmuraya M, Miyake K, Eto T, Okabe H, Kitano Y, Yamamura K, Kaida T, Imai K, Hashimoto D, Chikamoto A, Yamashita YI, Baba H. Prostaglandin E2 accumulation enhances the expansion of ALDH1-positive tumor cells and Kras-driven tumorigenesis in pancreas. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2017, Apr 3rd 2017. Washington

Arima K, Ishimoto T, Ohmuraya M, Miyake K, Uchihara T, Eto T, Nakagawa S, Imai K, Hashimoto D, Chikamoto A, Yamashita YI, Baba H. 15-PGDH inhibition enhances KRAS-driven tumor cell expansion via all-trans retinoic acid depletion in pancreas. The 76th Annual Meeting of the Japan Cancer Association. Sep 29th 2017. Yokohama

Arima K, Ishimoto T, Ohmuraya M, Okabe H, Kitano Y, Yamamura K, Kaida T, Nakagawa S, Imai K, Hashimoto D, Chikamoto A, Yamashita Y, Baba H “ Verification of mechanism that CSC markers are implicated in poor prognosis for pancreatic ductal adenocarcinoma. ” ESMO-ASIA 2016 2016年12月17日 Suntec Singapore Convention Exhibition Centre

有馬浩太、石本崇胤、大村谷昌樹、三宅慧輔、内原智幸、塚本雅代、梅崎直紀、江藤二男、北野雄希、宮田辰徳、中川茂樹、岡部弘尚、今井克憲、馬場祥史、橋本大輔、近本亮、山下洋市、古川徹、荒木喜美、馬場秀夫 慢性炎症関連シグナルの活性化に伴う膵癌進展メカニズムの解明 第 28 回日本消化器癌発生学会 2017 年 11 月 18 日 熊本

石本崇胤、三宅慧輔、八代正和、有馬浩太、泉大輔、澤山浩、岩槻政晃、馬場祥史、坂本快郎、吉田直矢、平川弘聖、馬場秀夫、Patrick Tan 「Cancer Associated Fibroblasts (CAFs) ゲノム解析に基づいた胃癌浸潤を制御する新規遺伝子の同定」第 75 回日本癌学会学術総会 2016 年 10 月 7 日 パシフィコ横浜

有馬浩太、石本崇胤、大村谷昌樹、三宅慧輔、江藤二男、甲斐田剛圭、東孝暁、岡部弘尚、新田英利、橋本大輔、近本 亮、山下洋市、馬場秀夫 「がん幹細胞マーカーが膵癌進展を引き起こすメカニズムの解明」第 75 回

日本癌学会学術総会 2016年10月6日 パ
シフィコ横浜

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石本 崇胤 (ISHIMOTO, Takatsugu)
熊本大学・医学部附属病院・特任准教授
研究者番号：00594889

(2) 研究分担者

馬場 秀夫 (BABA, Hideo)
熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・
教授
研究者番号：20240905

岩槻 政晃 (Iwatsuki, Masaaki)
熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・
助教
研究者番号：50452777

(3) 連携研究者

大村谷 昌樹 (OOMURAYA, Masaki)
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号：60398229

(4) 研究協力者