

自己評価報告書

平成 23 年 5 月 12 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2008～2011

課題番号：20689026

研究課題名（和文） 膵癌幹細胞及び癌幹細胞ニッチ相互作用を標的とした新規膵癌治療

研究課題名（英文） The development of novel therapy based on the cancer-stromal interaction between pancreatic cancer stem cells and niche cells

研究代表者

大内田 研宙 (OHUCHIDA KENOKI)

九州大学・医学研究院・客員助教

研究者番号：20452708

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：癌幹細胞、膵癌、ニッチ、膵星細胞、CD133

1. 研究計画の概要

膵癌は癌死の 5 位を占めながら現在でも 100 人中 3 人しか根治しない疾患であり、その治療法および診断法の開発は、社会的要請度・貢献度・緊急性が高い。腫瘍性病変がヘテロな細胞集団であることは当然認識されているが、従来の癌研究は癌組織の中で大部分を占める細胞の特性がその組織全体の特性を表すものとして進められてきた。しかし、こういった細胞を標的とした治療は効果が一時的で新たな治療抵抗性が出現し予後改善効果は乏しい。最近、癌組織中のある特定の微量細胞集団だけが腫瘍形成能を持つとする癌幹細胞の概念(Nature, 2006, Passegue)が提唱されている。この微量細胞集団は薬剤耐性遺伝子を有しており、治療抵抗性で再発に深く関与する。現在まで白血病(Nature Med, 2006, Jin)を中心に癌幹細胞の研究は進み、固形癌では乳癌(PNAS, 2003, AI-Haji)、脳腫瘍(Nature, 2004, Singh)などで報告されているが、他の消化器癌、特に膵癌では、癌幹細胞の同定・純化の研究は立ち遅れている。

本研究では、膵癌における癌幹細胞及びその周囲に存在して癌幹細胞を支持している細胞群であるニッチを同定し、その生物学的特徴を明らかにする。さらに、同定した癌幹細胞や癌幹細胞

とニッチの相互作用を標的として、膵癌根治を目指した治療法を開発する。しかしながら、癌幹細胞は全癌細胞中のわずか 1-2% 以下であり、特に固形腫瘍においてはわずかな細胞集団の同定・分離・解析は従来の手法では困難である。そこで、本研究においては下記の 5 つを研究期間内に明らかにする。

- ① 癌幹細胞を純化する手法を確立し、膵癌の癌幹細胞特異的表面抗原を同定する。
- ② セルソートにより癌幹細胞を選択的に純化し、癌幹細胞としての能力を証明する。
- ③ 発現・機能解析により癌幹細胞の治療抵抗性や転移・浸潤・EMT への関与を検討する。
- ④ 癌幹細胞を支持する周囲間質細胞(ニッチ)を同定し、癌幹細胞との相互作用を検討する。
- ⑤ 癌幹細胞及び癌幹細胞ニッチ相互作用を特異的に標的とした治療法を開発する。

2. 研究の進捗状況

平成 21 年度までに CD133 陽性膵癌細胞株は CD133 陰性膵癌細胞株と比べ浮遊条件での細胞増殖能が高いこと、in vivo で腫瘍形成性に違いがないこと、CD133 陽性膵癌細胞株は線維芽細胞との共培養で CD133 陰性膵癌細胞

株に比し浸潤能が有意に高まることが明らかにし、さらに CXCR4-SDF1 系の関与を示唆した。さらに、膵癌の浸潤を有意に増加させる CD10 を発現する膵星細胞を同定し、CD10 陽性間質細胞の分子生物学的性質を検討し、膵癌細胞株 2 種と分取した陽性膵星細胞あるいは陰性膵星細胞を間接共培養し、陽性膵星細胞株が陰性膵星細胞株より膵癌細胞株の浸潤能をより増強させることをあきらかにした。また、In vivo においても、陽性膵星細胞株との共移植を行ったマウス群の方が形成された腫瘍体積が有意に大きかった。本年度は、CD10 陽性細胞の分子生物学的性質をさらに詳細に検討した。CD10 陽性細胞は、PSC 細胞一部オーバーラップしており、ある培養条件によって CD10 陽性率を劇的に増加させることに成功した。また、この条件によって増加した CD10 陽性細胞は、in vitro でも in vivo でも primary culture から採取した CD10 陽性細胞と同様の性質を示すことを確認した。さらに、この CD10 陽性細胞が癌細胞を促進する機序に MMP3 が関わっていることが明らかになり、この機序の抑制により癌細胞の浸潤を抑制することが可能であった。

3. 現在までの達成度

すでに標的とする細胞集団を同定、また、その機能に関連する機序を解明し、関連分子も同定しており、この機序を標的とした分子標的治療にも成功しており、当初の目標のほぼ 100%を達成したと考えられる。

4. 今後の研究の推進方策

現在、今回の研究で同定した癌細胞や PSC 細胞を標的とするための新しいドラッグデリバリーシステムの開発に着手しており、細胞標的治療の開発を進めていく予定である。

5. 代表的な研究成果

(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 2 件)

1. Ikenaga N, Ohuchida K, Mizumoto K, Cui L, Kayashima T, Morimatsu K, Moriyama T, Nakata K, Fujita H, Tanaka M. CD10+ pancreatic stellate cells enhance the progression of pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 139: 1041-51, 2010
2. Cui L, Ohuchida K, Mizumoto K, Moriyama T, Onimaru M, Nakata K, Naba T, Ueki T, Sato N, Tominaga Y, Tanaka M. Prospectively isolated cancer-associated CD10(+) fibroblasts have stronger interactions with CD133(+) colon cancer cells than with CD133(-) cancer cells. *PLoS ONE*, 12: e12121, 2010

[学会発表] (計 2 件)

1. Ikenaga N, Ohuchida K, Mizumoto K, Tanaka M. CD10 positive pancreatic stellate cells enhance the progression of pancreatic cancer. 40th Anniversary Meeting of the American Pancreatic Association and Japan Pancreas Association, 2009, Hawaii
2. Taiki Moriyama, Kenoki Ohuchida, Kazuhiro Mizumoto, Cui Lin, Norihiro Sato, and Masao Tanaka CD133 positive cells in pancreatic cancer possess increased cell proliferation, migration and invasion the 39th Annual Meeting of the American Pancreatic Association, November 6-8, 2008 Chicago

[図書] (計 5 件)

- ①. 大内田研宙, 藤田逸人、水元一博、田中雅夫 膵癌の分子生物学的解析の現状 腫瘍内科, 7 巻 2 号 131-6, 2011
- ②. 大内田研宙、水元一博、藤田逸人、大塚隆生、田中雅夫 特集/膵嚢胞性疾患の新展開 1.嚢胞性膵腫瘍の基礎 2. 分子生物マーカー:biomarker 肝胆膵 61 巻3号、2010 年 9 月号
- ③. 大内田研宙 大塚隆生 水元一博 田中雅夫 膵癌の分子生物学的解析に基づく個別化治療に向けた取り組み 胆と膵31巻4号 2010
- ④. 大内田研宙 大塚隆生 水元一博 田中雅夫 2. 分子発現解析に基づく膵癌診断法とその意義 特集『膵癌に対するトランスレーショナルリサーチの展望』膵臓 第25巻1号 2010
- ⑤. 大内田研宙 水元一博 高畑俊一 許斐裕之 田中雅夫 膵液中腫瘍マーカーと膵疾患 胆と膵 29 巻 8 号 P751-6, 2008