

令和 2 年 4 月 14 日現在

機関番号：82654

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15801

研究課題名（和文）胃がんのケモカインシグナルと幹細胞のクロストークを標的とする新規抗がん治療

研究課題名（英文）A novel anti-cancer therapy targeting chemokine signals and stem cell crosstalk in gastric cancer.

研究代表者

崎谷 康佑（Sakitani, Kosuke）

公益財団法人朝日生命成人病研究所・その他部局等・特別研究員

研究者番号：60631299

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）：抗がん剤治療が開始初期には効果的であっても、治療経過とともに耐性を生じるケースが多く、最も進んだStageの胃がん・大腸がんの予後は抗がん剤治療を行っても1年程度に留まることが問題である。代償的増殖幹細胞を含めた複数のがん幹細胞あるいはがん微小環境を同時に標的とする新規抗がん療法の有用性を検討するため、以下の研究を行った。Cxcr4とMist1はオーバーラップし、double positiveの細胞はin-vitroで高いcolony formation abilityを示す一方Cxcr4とCCK2Rはオーバーラップなしであった。CXCR4阻害薬AMD3100は抗胃がん作用を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

複数の抗がん剤による新たな胃癌治療の道筋を示した研究で、がんの幹細胞と微小環境を詳細に検討した検討である。抗がん剤に対する、耐性を克服する一つの方法として、今後さらなる発展が期待できる考え方を提示できた。

研究成果の概要（英文）：Even if anti-cancer drug treatment is effective at the beginning of the treatment, there are many cases where resistance develops over the course of treatment, and the prognosis for the most advanced stage gastric cancer and colorectal cancer is 1 even if anti-cancer drug treatment is given. Cxcr4 and Mist1 overlapped, and double positive cells showed high colony formation ability in vitro, while Cxcr4 and CCK2R did not overlap. The CXCR4 inhibitor AMD3100 showed anti-gastric cancer action.

研究分野：消化器内科

キーワード：胃がん 幹細胞 微小環境

## 1. 研究開始当初の背景

がんは1981年より継続して日本人の死因の第一位であり、増加傾向にある。現在の治療では、Stageの進んだ胃・大腸がん患者の生存期間は1年程度にとどまる。抗がん治療の標的として、幹細胞が注目され、その同定が熾烈な競争となっているが、我々は胃がん幹細胞として Mist1 陽性細胞を同定し、治療標的となることを Cancer Cell 誌[1]に報告した。さらに、Mist1 を標的とする抗がん剤治療は効果を示すが、別の胃前庭部のがん幹細胞マーカーCCK2R[2]が代償的に増加することを発見した。これらのことから、代償的増殖幹細胞を含めた複数のがん幹細胞を同時に標的とする新規抗がん療法の有用性が期待できると考えた。この仮説を検討することが当研究の目的である。

身体を構成する臓器は、臓器ごとに異なる正常体性幹細胞により恒常性が保たれる。幹細胞は自己複製能と多分化能を有する。がん組織中にも、周辺のがん細胞を生み出すがん幹細胞があり、転移を含む腫瘍の悪性化、治療抵抗性などに重要であると示されつつある。幹細胞は単一ではなく、rapid growing、slow growing なものなど複数存在し、外部刺激に対し幹細胞が相互作用し、応答すると報告されている。脳腫瘍において slow growing の幹細胞が腫瘍増大を促進する、肺では slow growing の AT2 細胞の幹細胞機能が、AT1 細胞障害時に活性化される、小腸でも slow growing の Bmi1 陽性幹細胞が放射線障害時に rapid growing の Lgr5 陽性細胞の機能を代償する、胃において slow growing の Troy 陽性幹細胞が、抗がん剤による DNA damage に対し、reserver として機能する、等である。

大腸がんや膵臓がんの現在の分子標的治療の効果が乏しい理由を、1)がん幹細胞に対する効果不十分、2)がんが生存の代償的経路を活性化させる、と考える。この考えに基づき、大腸がんのオートファジー障害時の小胞体ストレス応答の代償的活性化を発見、両経路の障害が効果的であることを示した[3]。Mist1 を標的とする抗がん剤治療は効果を示すが、別の胃前庭部のがん幹細胞マーカーCCK2R が代償的に増加することを発見した。これらのことから、代償的増殖幹細胞を含めた複数のがん幹細胞を同時に標的とする新規抗がん療法の有用性が期待できると考え研究を進めている。

## 2. 研究の目的

我々は胃がんの幹細胞として Mist1 陽性細胞を同定し、治療標的となることを Cancer Cell 誌(2016)に報告した。その後の検討で、Mist1 を標的とする抗がん剤治療は効果を示すが、別の胃前庭部のがん幹細胞マーカーCCK2R(GUT 2015)が代償的に増加することを発見した。これらのことから、代償的増殖幹細胞やがん微小環境を含めた複数の経路を同時に標的とする新規抗がん療法の有用性が期待できると考えた。この仮説を検討することが当研究の目的である。

## 3. 研究の方法

1. Mist1 が、胃がんのがん幹細胞であることを示す。2. Mist1 陽性細胞が CCK2R を含む他の胃がん幹細胞マーカー陽性細胞と異なることを示す。3. Mist1 陽性細胞と CXCR4 陽性細胞のオーバーラップを示す。4. CXCR4 / CXCL12 シグナル阻害の抗がん作用を示す。5. Mist1 陽性がん幹細胞標的治療による代償的 CCK2R 増加を示す。同時に、Mist1 を標的とする治療時に代償的にがん細胞生存に働く経路、分子、タンパクの網羅的検索のためにマイクロアレイ、プロテオミクス解析を行う。特に、神経・血管・免疫細胞といったがん微小環境から誘導されるサイトカインに着目。6. Mist1 陽性細胞と CCK2R 陽性細胞を同時に標的とする抗がん療法の効果: 胃がんマウスモデルに対する AMD3100 と CCK2R 抗体の併用療法を検討。

#### 4. 研究成果

進行がんに対する抗がん剤治療は精力的に研究されている。抗がん剤治療が開始初期には効果的であっても、治療経過とともに耐性を生じるケースが多く、最も進んだ Stage の胃がん、大腸がんの予後は抗がん剤治療を行っても 1 年程度に留まることが問題である (2016 Nature Rev Clin Oncology)。我々は胃がんの幹細胞 (Mist1 陽性細胞) を同定、Mist1 を標的とする抗がん剤治療を行った。同治療は別の幹細胞マーカー CCK2R 陽性細胞の代償的増加を惹起した。このことから、Mist1 陽性細胞と CCK2R 陽性細胞を同時に標的とする新規の治療が効果的な可能性が高いと考えるに至った。予備的検討では下記の結果を得ている。Cxcr4 と Mist1 はオーバーラップし、double positive の細胞は in vitro で高い colony formation ability を示す一方 Cxcr4 と CCK2R はオーバーラップなしであった。CXCR4 阻害薬 AMD3100 は抗胃がん作用を示した。また、Tie2-Cre/Cxcl12flox/flox マウスの胃がんモデルは Cxcl12 シグナルの低下に伴い、幹細胞マーカー Mist1 の低下、別の幹細胞マーカー CCK2R の代償的増加を示した。

iPS 細胞の開発に山中伸弥教授が成功した鍵は、細胞の初期化の遺伝子を 1 つや 2 つでなく、4 つ組み合わせた点である。がん細胞を無力化するために必要な標的遺伝子も、2 つ以上の複数であることが十分に考えられる。複数のがん幹細胞を標的とする点がこの研究のユニークさである。今回の研究では幹細胞 Mist1 を標的とした治療が別の幹細胞 CCK2R の増加を惹起することが示せたので、今後、これらを同時に阻害する治療の効果の検討や、どのように複数の経路を阻害するのが効果的であるか、網羅的な解析を進めていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----