

令和 6 年 5 月 1 日現在

機関番号：81303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09621

研究課題名（和文）がん幹細胞マーカーCD271による下咽頭がん特異的制御機構

研究課題名（英文）Role of CD271 in hypopharyngeal cancer

研究代表者

今井 隆之（Imai, Takayuki）

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・特任研究員

研究者番号：80408583

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）：申請者らはこれまで、下咽頭がんのがん幹細胞マーカーとしてCD271を見出し、CD271陽性細胞を標的とすることで、in vivoでの腫瘍抑制効果が得られることを明らかにしてきた。本課題では、「下咽頭がんの特異的なCD271関連増殖経路」を同定し、その責任因子および経路を、新たな下咽頭がんの治療標的として確立する。検討の結果、ふたつの新しい責任因子を同定することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

下咽頭癌はその機能的な重要性も相まって治療困難な癌種である。私たちは新しい治療標的を探るために、CD271という分子に着目して研究を実施してきた。CD271は下咽頭癌の増殖に重要であることがわかっていたが、本課題ではその下流分子の同定に成功した。今後も知見を重ね、下流分子の阻害剤を開発していく。

研究成果の概要（英文）：We have previously discovered CD271 as a cancer stem cell marker for hypopharyngeal cancer and demonstrated that targeting CD271-positive cells can achieve tumor suppression in vivo. In this project, we will identify CD271-related cancer-specific proliferation pathways and establish the responsible factors and pathways to apply as a new therapeutic target for hypopharyngeal cancer. As a result, we identified two new responsible factors.

研究分野：がん生物学

キーワード：下咽頭癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

申請者らはこれまで、下咽頭がんのがん幹細胞マーカーとして CD271 を見出し、CD271 陽性細胞を標的とすることで、in vivo での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、CD271 は正常上皮基底細胞においても発現することから、CD271 陽性細胞を直接傷害する抗体治療では、正常の細胞の損傷を避けることは難しい。そこで本申請では、未だ解明されていない 1. 下咽頭がんを悪性化させる CD271 下流経路を明らかとし、2. 経路・分子阻害による下咽頭がん抑制効果を検証し、3. 正常細胞への影響を確認する。明らかとした経路・関連分子について、4. 下咽頭がん患者予後の解析を行う。以上から、よりがん特異的な下咽頭がん治療標的・経路を見出すことを目指している。

扁平上皮がんは、そのゲノム変異の複雑さから治療標的となる driver gene がほとんどみつかっておらず、難治である。主に扁平上皮がんを発生する下咽頭がんは、解剖学的特性から QOL の維持も困難であり、画期的な治療法が望まれる。申請者らはこれまで、下咽頭がんの有効な治療標的を探索してきた。その結果、CD271 (神経成長因子受容体) 発現細胞はがん幹細胞であり (PLoS ONE, 2013) 造腫瘍能などがんの悪性形質を促進していることを報告し (Sci. Rep., 2016、図 1) 独自に樹立した抗 CD271 抗体を用いて、抗体治療が可能である (Cancer Lett., 2019) ことを明らかにした。これらの結果は明白に“下咽頭がんにおいて、CD271 陽性細胞は有望な治療標的である”ことを示している。これまで、EGFR を例に見るように、受容体タンパクを標的とした治療薬が開発され、奏功が報告されている。しかし、これらの治療薬は、EGFR を発現する正常な細胞をも損傷し、副作用に繋がることもある。同様に、CD271 は正常細胞 (上皮基底細胞) にも発現が認められるため、CD271 陽性細胞を直接傷害する抗体治療では、正常の細胞の損傷を避けることは難しいことが、臨床応用に向けた大きな懸念であった。これを克服するための探索の中で、扁平上皮癌における CD271 と正常細胞における CD271 とは、関与する経路が違うということに気づいた: 1. 正常細胞において CD271 は Trk 受容体と heterodimer を形成してシグナルを伝えることが一般的であるが、申請者の予備的検討からは Trk 受容体は下咽頭がん細胞の増殖性に影響しなかった。2. CD271 を全身ノックアウトしたマウスは、通常飼育下では軽微な末梢神経障害以外に明らかな表現型を認めず、上皮形成も正常であった。3. 正常上皮の CD271 発現細胞は非増殖性細胞 (Ki67⁻) である一方、がん化した CD271 陽性細胞は増殖性 (Ki67⁺) の細胞であり、なおかつ CD271 自身が増殖能を制御していた。以上のことから、下咽頭がんでは、CD271 は正常細胞の CD271 とは異なる経路で、がんの悪性化に関与していると考えた。

2. 研究の目的

本課題では、「下咽頭がんの特異的な CD271 関連増殖経路」を同定し、その責任因子および経路を、新たな下咽頭がんの治療標的として確立する。

下咽頭がんにおいて、CD271 陽性細胞ががん幹細胞であり、増殖・造腫瘍能を制御する分子であることは、申請者らが独自に報告したものである。また、最近の予備検討から、下咽頭がん治療の第一選択薬剤であるシスプラチンへの感受性が、CD271 ノックアウト細胞で上昇する事も見出しており (図 3) CD271 それ自身が下咽頭がんの有望な治療標的であることは間違いがない。申請者らは現在、超免疫不全マウスである NOG マウスに患者検体を移植した PDX (Patient-derived-xenograft) を 9 株樹立しているほか、PDX 株より 4 株の細胞株の樹立に成功している。また、申請者らの研究施設では申請者の所属施設では、頭頸部がんを多数集めた Tissue bank を保持しており、現在 6000 例以上の腫瘍検体・非がん組織・臨床データを蓄積している。従って、本研究における検証にはこれらが利用でき、他がん種や複数検体での検証に進むことも可能である。

3. 研究の方法

本申請では、1. 下咽頭がん増殖を活性化する CD271 下流経路を明らかとし、2. 阻害による下咽頭がん抑制効果を確認する。さらに、3. 正常細胞への影響を確認し、4. 臨床情報との比較・検証を行うことで、見出した経路が実際の下咽頭がんにおいて有望な治療標的足りえるかを明らかにする。

4. 研究成果

- ・ 詳細な解析の結果、CD271 の下流では分子 X・分子 Y が機能していることが判明した。
 - ・ 分子 X・分子 Y はともに正常部よりも癌部で高発現していた。
 - ・ 分子 X・Y をそれぞれノックダウンすると、細胞増殖能・スフェア形成能が低下することが分かった。
 - ・ 分子 X・Y は結合して複合体を形成することがわかった。
 - ・ この複合体形成を阻害するペプチドを合成し細胞に投与したところ、スフェア形成能が低下することが分かった。
- 以上のことから私たちは新しい増殖制御因子 X・Y を同定することができた。さらに、X・Y 複合体形成を阻害することで、がん進展を抑制する可能性が示唆された。今後さらに知見を重ねて、臨床応用への道を探る。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3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 Myoen Shingo, Mochizuki Mai, Shibuya Takahashi Rie, Fujimori Haruna, Shindo Norihisa, Yamaguchi Kazunori, Yasuda Jun, Abe Jiro, Imai Takayuki, Sato Ikuro, Adachi Hisanobu, Kawamura Sadafumi, Ito Akihiro, Tamai Keiichi	4. 巻 29
2. 論文標題 <sc>CD271</sc> promotes proliferation and migration in bladder cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 73～85
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/gtc.13087	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 Nakazato Akira, Mochizuki Mai, Shibuya-Takahashi Rie, Fujimori Haruna, Fujii Keitaro, Saijoh Satoshi, Morita Shinkichi, Yamazaki Tomoko, Imai Takayuki, Sato Ikuro, Satoh Kennichi, Yamaguchi Kazunori, Sugamura Kazuo, Yasuda Jun, Matsuura Kazuto, Shojaku Hideo, Asada Yukinori, Tamai Keiichi	4. 巻 12
2. 論文標題 RELA is required for CD271 expression and stem-like characteristics in hypopharyngeal cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 .
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-22736-6	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 Fujii Keitaro, Morita Shinkichi, Mochizuki Mai, Shibuya Takahashi Rie, Fujimori Haruna, Yamaguchi Kazunori, Abe Jiro, Yamazaki Tomoko, Imai Takayuki, Sugamura Kazuo, Yasuda Jun, Satoh Kennichi, Sato I, Saito Koyama R, Fujishima F, Sasano H, Kato Y, Matsuura K, Asada Y, Tamai K	4. 巻 113
2. 論文標題 Establishment of a monoclonal antibody against glycosylated CD271 specific for cancer cells in immunohistochemistry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2878～2887
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15340	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
---------	---------