

金沢大学がん研究所共同研究成果報告書

平成23年4月1日提出

対象研究テーマ：マウスモデルを用いた消化器がんの発がん分子機序に関する基礎研究

研究期間：2010年4月8日～2011年3月31日

研究題目：消化器がんにおけるCD44の発現意義および治療抵抗性の分子機構

研究代表者：慶應義塾大学医学部 教授 佐谷秀行

研究成果の概要：

癌幹細胞表面マーカーである接着分子 CD44 がシスチントランスポーターxCT と結合することで癌細胞内の活性酸素の蓄積を抑制し、腫瘍の増大と治療抵抗性を促進する分子機構について胃癌自然発症モデル K19-Wnt1/C2mE トランスジェニックマウスを用いて解明した。今回の研究成果により、治療抵抗性を有する CD44 陽性癌幹細胞をターゲットとした新たな治療法の開発が期待できると考えられる。

研究分野：腫瘍遺伝学

キーワード：胃癌、癌幹細胞、CD44

1. 研究開始当初の背景

CD44 は、乳癌や大腸癌などの固形癌における癌幹細胞の表面マーカーであり、近年胃癌においても CD44 が癌幹細胞表面マーカーとして注目されている。しかしながら、癌幹細胞における CD44 の発現意義およびその機能については、ほとんど明らかにされていない

2. 研究の目的

CD44 陽性の胃癌幹細胞に着目し、その性質ならびに CD44 の機能解析を行う。

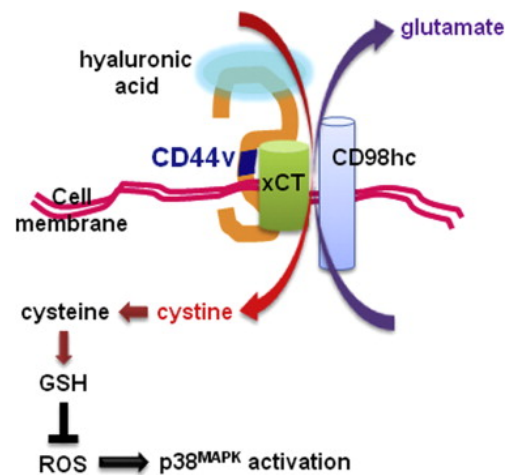
3. 研究の方法

K19-Wnt1/C2mE 胃癌モデルマウスを用いて CD44 遺伝子欠失による表現型を解析する。また、胃癌幹細胞様細胞の生体内における拡大に CD44 がどのようなシグナルを介して促進するのかについて分子レベルで明らかにする。

4. 研究成果

胃癌自然発症モデル K19-Wnt1/C2mE トランスジェニックマウスを用いて幹細胞様胃癌細胞における CD44 の機能的役割について検討を行った。その結果、CD44 が活性酸素の制御を行うことで CD44 陽性幹細胞様胃癌細胞は、酸化ストレスに対して抵抗性を獲得し、腫瘍の増大に繋がっていることを見出した。また、その分子メカニズムとして、CD44 バリエントアイソフォームがシスチントランスポーターxCT を細胞膜上で安定化

し、その機能を亢進させるとともに抗酸化物質グルタチオンの生成を誘導することが分かった（下図）。さらに、CD44 バリエント-xCT ヘテロ二量体の阻害が、がん治療のターゲットになりうるかを xCT に特異的な阻害剤であるスルファサラジンを用いて検討したところ、スルファサラジンは腫瘍の抑制効果を有し、また一般的な抗がん剤であるシスプラチンの効果を増強させる作用があることを見出した。以上の解析結果から、CD44 バリエント-xCT ヘテロ二量体を介した細胞内での活性酸素の制御機構は腫瘍の形成および治療への抵抗性に寄与していることを明らかにした。



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1件)

CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xCT subunit of system xc⁻ and thereby promotes tumor growth.

Cancer Cell, 19, 387-400 (2011)

Takatsugu Ishimoto, Osamu Nagano, Toshifumi Yae, Mayumi Tamada, Takeshi Motohara, Hiroko Oshima, Masanobu Oshima, Tatsuya Ikeda, Rika Asaba, Hideki Yagi, Takashi Masuko, Takatsune Shimizu, Tomoki Ishikawa, Kazuharu Kai, Eri Takahashi, Yu Imamura, Yoshifumi Baba, Mitsuyo Ohmura, Makoto Suematsu, Hideo Baba, Hideyuki Saya

[学会発表] (計1件)

第69回日本癌学会学術総会 (International Sessions) 「The role of CD44 in the expansion of gastric stem-like tumor cells」
永野 修、石本崇胤、佐谷秀行

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

出願番号：特許出願 2011-005311

出願日：2011年1月13日

出願人：学校法人慶應義塾、学校法人近畿大学、リンク・ジェノミクス(株)

発明者：佐谷 秀行、永野修、益子高、丹羽 眞一郎

発明の名称：抗腫瘍剤

○取得状況 (計0件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

慶應義塾大学医学部・教授 佐谷秀行

(2) 研究分担者

慶應義塾大学医学部・助教 永野修

熊本大学医学部・共同研究員 石本崇胤

(3) 本研究所担当者

腫瘍遺伝学・教授 大島正伸