

研究区分		一般共同研究
研究課題		がん幹細胞と非がん幹細胞間の細胞競合
研究代表者	所属・職名・氏名	北海道大学遺伝子病制御研究所・教授・藤田恭之
研究分担者	所属・職名・氏名	北海道大学遺伝子病制御研究所・助教・梶田美穂子
	所属・職名・氏名	北海道大学遺伝子病制御研究所・博士研究員・山内肇
	所属・職名・氏名	北海道大学遺伝子病制御研究所・博士研究員・北本祥
	所属・職名・氏名	北海道大学遺伝子病制御研究所・大学院生・大岡敦子
受入担当教員	職名・氏名	教授・高橋智聡
【研究目的】	<p>研究代表者の研究室では、正常細胞と変異細胞が生存を争う細胞競合と呼ばれる現象に焦点を充てて研究を進めてきた。テトラサイクリン依存性に癌タンパク質（Ras、Src など）の発現あるいは癌抑制タンパク質（Scribble など）の shRNA の発現を誘導できる上皮培養細胞系を確立し、哺乳類において正常上皮細胞と変異細胞間で様々な現象が起こることを世界で初めて明らかにしてきた。一方腫瘍が一樣な細胞の集まりではなく、組織幹細胞様の役割を担うがん幹細胞と、この細胞から産み出され、腫瘍の大半を形成する、分化した非がん幹細胞が存在していることが明らかになりつつある。本研究申請では、がん幹細胞と非がん幹細胞間の細胞競合に焦点を当て、がん進展の新たなメカニズムの解明を目指す。</p>	
【研究内容・成果】	<p>我々はまず、がん幹細胞マーカーCD44 を多く発現するヒト浸潤性悪性乳がん（悪性度高）由来の MDA-MB231 細胞とヒト乳腺良性腫瘍（悪性度低）由来の MCF7 細胞を混合培養し、それぞれの細胞を単独培養した時と比較解析することによって、混合培養条件下でそれぞれの細胞に生じる非細胞自律的な現象を探索した。</p> <p>まず、MCF7 細胞に囲まれた MDA-MB231 細胞は、単独で培養した MDA-MB231 細胞に比べて、細胞増殖能が低く、一方、細胞運動能や細胞浸潤能が亢進することが明らかとなった。また、side population assay にて混合培養条件下の MDA-MB231 細胞において、Hoechst dye の細胞内への取り込みが減少していることが分かった。さらに、抗 CD44 抗体にて免疫染色をした結果、MCF7 細胞に囲まれた MDA-MB231 細胞において、CD44 が形質膜に濃縮して局在することが明らかとなった。これらのデータは、MCF7 細胞に囲まれることによって、MDA-MB231 細胞ががん幹細胞としての特質を複数獲得していることを示唆している。さらに、siRNA によって CD44 をノックダウンした MDA-MB231 細胞を MCF7 細胞で取り囲んだところ、細胞非自律的な細胞増殖の低下は観察されなかった。このことは、CD44 の発現が、悪性度の異なる腫瘍細胞間の相互作用に、重要な役割を果たしていることを示唆している。</p> <p>続いてこれらの現象の普遍性を明らかにするために、前立腺腫瘍細胞 LNCap 細胞（悪性度低）、DU145 細胞（悪性度中）、PC3 細胞（悪性度高）を混合培養し、CD44 の局在を免疫染色法にて調べた。すると、LNCap 細胞に囲まれた DU145 細胞や PC3 細胞において、単独培養時と比較して、CD44 の形質膜への局在が亢進していることが明らかとなった。これにより、乳腺腫瘍細胞のみならず、前立腺種細胞においても、悪性度の低い細胞に囲まれた悪性度の高い細胞において、がん幹細胞の特質を獲得することを示すデータが得られた。これは、heterogeneity の高い腫瘍組織において、悪性度の低い細胞との境界が、悪性度の高い細胞にとってがん幹細胞性獲得のニッチになっている可能性を示唆している。</p> <p>今後は細胞非自律的に生じる CD44 の形質膜局在を制御するメカニズムを解明するとともに、ヒトがん病理組織を調べることにより、細胞培養系で観察されたこれらの現象が実際のヒトがん組織でも起こっているかについて検証していきたい。</p>	
【成果等】	【主な論文発表】	なし
	【学会発表】	なし
	【その他特筆事項】	なし