

研究区分		一般共同研究
研究課題		がん幹細胞形質を増強する肺がん遺伝子異常の同定
研究代表者	所属・職名・氏名	国立がん研究センター研究所・分野長・河野隆志
研究分担者	所属・職名・氏名	国立がん研究センター研究所・ポスドク研究員・中奥敬史
受入担当教員	職名・氏名	教授・後藤典子
【研究目的】	<p>肺がんでは、RET、ALK、ROS、NRG1等の受容体型チロシンキナーゼ遺伝子や関連遺伝子の融合が生じ、融合遺伝子はマウス線維芽細胞の形質転換能を持つことを明らかになっている。しかし、これらの遺伝子融合による発がん過程を理解し、それを標的とした治療を効率よく行うためには、がん幹細胞形質の獲得へのかかわり、当該形質を抑制する治療法の開発が必要である。そこで、本共同研究では、NRG1融合遺伝子 cDNA を強制発現させた際のヒトがん細胞株のがん幹細胞形質に影響を与えるか否かを検討した。本研究の成果は、融合遺伝子を標的とした肺がん治療法開発に大きな意義を持つ。</p>	
【研究内容・成果】	<p>1. 肺腺がんの全 RNA シークエンス、全エクソンシークエンスデータから、EGFR、KRAS、HER2、BRAF 変異、RET、ALK、ROS1 融合陰性の症例に複数みられる遺伝子融合を、頻度、遺伝子機能、治療標的の可能性を鑑み抽出した。具体的には、悪性度の高い浸潤性粘液腺がんが 6% 程度に見られる CD74-NRG1 融合を選択した。本解析は、研究倫理審査委員会の承認のもと行った。</p> <p>2. CD74-NRG1 融合遺伝子 cDNA を発現するレンチウイルスプラスミドベクターを構築した。この際、研究施設の規定を遵守して、遺伝子組換え実験を行った。作成したベクターは、サンガーシークエンシングによりその配列が適正であることを確認した。</p> <p>3. ヒト乳がん培養細胞から、スフェア形成能の評価に再現性のよい結果をもたらしている BT20 細胞株を選出した。レンチウイルスプラスミドベクターをもとにレンチウイルスを作成し、BT20 細胞株に感染し、CD74-NRG1 融合タンパク質を恒常的に発現する細胞株を樹立した。ウェスタンブロット解析により、CD4-NRG1 融合タンパク質の発現が確認された。CD74-NRG1 融合タンパク質を恒常的に発現する乳がん細胞株では、スフェア形成能が有意に上昇することが確認できた。</p> <p>以上の結果は、CD74-NRG1 融合遺伝子のがん幹細胞形質を上昇させる力を持つことを示している。今後、肺がん細胞株を用いて、同様の実験を行うことで、肺がん化への寄与について調べる必要がある。また、CD74-NRG1 タンパク質は HER2:HER3 ダイマーを介したシグナル伝達を活性化することが予想されることから、HER2 キナーゼ阻害薬が治療薬候補となる。そこで、スフェア形成における同阻害薬の阻害効果についても検討を進める必要がある。</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】	本研究は H27 年度より特定共同研究に発展させて頂くことが決定した。