

講演番号：3A02p02

講演日時：3月19日 14:15～ A校舎02会場

新規膵臓がん幹細胞制御分子の同定

Identification of novel target for pancreatic cancer stem cell

○竹内 智枝理、高井 美佳、廣井 舜、熊添 基文、立花 宏文 (九大院農院・生機科)

○ Chieri TAKEUCHI, Mika TAKAI, Shun HIROI, Motohumi KUMAZOE, Hirohumi TACHIBANA (Kyushu Univ.)

【目的】膵臓がんの5年生存率は5%程度と非常に低く、有効な治療戦略の確立が急務である。近年、その原因としてがん幹細胞と呼ばれる、抗がん剤に強い耐性を有する細胞集団が注目されている。がん幹細胞集団の維持にCD44が重要であることは知られているが、CD44を阻害する有効な手法は確立されていない。さらに、既知のがん幹細胞機能維持分子は正常細胞においても重要な機能を有するため、安全性が高い薬剤標的の探索が強く望まれている。そこで本研究では、膵臓がん幹細胞の機能維持に関与する新たな分子の同定を目的とした。

【方法および結果】我々はこれまでに、cGMPが膵臓がん幹細胞性の指標の一つであるコロニー形成能を阻害することを見出している。そこでcGMPががん幹細胞に対する阻害因子ではないかと予想し、cGMP産生誘導によるがん幹細胞性への影響を、患者由来初代膵臓がん細胞を用いて評価した。その結果、CD44及びがん幹細胞性の指標である $\beta$ -cateninやOct4の発現低下、スフェロイド形成能の阻害が確認された。また、ヒト膵臓がん移植マウスモデルにおいて、cGMP産生誘導剤の投与により腫瘍形成能および肝転移が顕著に抑制された。そこで、マイクロアレイを用いてcGMPが制御する因子の探索を行ったところ、がん抑制遺伝子として知られているForkhead box O3 (FOXO3)をcGMPが阻害することによりがん幹細胞機能を抑制することが示唆された。RNA干渉法を用いたFOXO3のノックダウンにより、CD44の発現低下、腫瘍形成能および肝転移の阻害が認められた。さらに、膵臓がん患者腫瘍組織中のCD44陽性細胞においてFOXO3が高発現していること、また、Gene Expression Omnibusに基づく解析から、FOXO3は膵臓がん患者の予後不良に関与していることが明らかになった<sup>1)</sup>。

以上の結果より、がん抑制遺伝子FOXO3が膵臓がん幹細胞性の維持に重要な分子であることを明らかにした。FOXO3を全身でノックアウトしたマウスは大きな障害を発現しないこと、また、cGMP産生誘導剤は既に臨床において幅広く用いられていることから、FOXO3の阻害あるいはcGMPの産生誘導は膵臓がんに対する新たな治療戦略となり得ると考えられる。

1) Oncogene, doi:10.1038/onc.2016.426.

cancer stem cell, pancreatic cancer, cGMP

発表責任者：立花宏文 (tatibana@agr.kyushu-u.ac.jp)