

研究の分類・属性

基礎系

研究の概要

これまでに独自に開発してきた人工がん幹細胞モデル(Nature 2009, PNAS 2011)を用いて、抗がん剤への薬剤耐性の分子基盤の解明を目指すと同時に、山下らにより具体的に臨床での治療戦略の可能性にまで成果を発展させることのできた肝臓がんにおけるがん幹細胞標的治療(Gastroenterology 2009, Cancer Research 2010)に関して発展的な臨床応用を目指す。さらに国立がん研究センター中央病院乳腺科、婦人科とも共同で乳がん、子宮体がん、卵巣がん、腹膜がんなどでのがん幹細胞の治療抵抗性の機序を見据えての分子標的薬治療の可能性を検討する。

研究経費

5,000 千円

研究班の組織

増富 健吉	分野長	固形がんのがん幹細胞の機能阻害法の開発に関する研究
山下 太郎	助教	肝臓がんにおけるがん幹細胞の解析とがん幹細胞を標的とした治療法の確立

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標)：近年、多くの固形がんにおいてもがん幹細胞の存在を示唆する報告が相次ぎ、がん幹細胞の存在は、臨床での固形がん治療の考え方に大きな影響を及ぼしている。がん幹細胞は抗癌剤治療抵抗性を示す集団を形成すると同時に、生き残ったがん幹細胞が再び分化・増殖し、がんが再発・転移するという概念が提唱されている。がん組織という不均一な集団中に低頻度存在する極めて悪性度の高いがん幹細胞の特徴を解析し治療標的とすることで、多くのがんの根治に繋がる治療法の開発が期待されている。これまで、がん幹細胞の分子基盤に深く関わる分子としてテロメラーゼ分子の新規機能の解明(Nature 2009)、肝がんでの幹細胞タイプ肝がんの存在と予後の関連(Gastroenterology 2009, Cancer Research 2010)、などを報告してきた。本研究ではこれまでに得られた知見の中でも特に具体的に臨床応用への実現の可能性が期待される成果に特化し、臨床でのがん幹細胞を標的とした新たな治療戦略を確立することを目標として掲げた研究を行う。具体的には、1. 人工がん幹細胞モデルの確立、2. 人工がん幹細胞モデルを用いてのがん幹細胞の抗がん剤耐性と転移のメカニズムの解明、3. 臨床検体を用いてのがん幹細胞マーカーと予後の解析、4. 肝臓がんのがん幹細胞の特徴の差による個別化治療への可能性と肝臓がん幹細胞を標的とした臨床での新たな治療法を検討する。

第1年次

(到達目標)

- 1 人工がん幹細胞モデルの確立
- 2 臨床検体を用いてのがん幹細胞マーカーと予後の解析(食道がん)
- 3 肝臓がんのがん幹細胞の特徴の差を同定する

(年次評価時点の実績要点)

- 1 人工がん幹細胞モデルを確立した(Okamoto et al., PNAS 2011)
- 2 食道がん患者検体を用いてのがん幹細胞の臨床病理学的解析(Nakajima et al., Cancer Science 2011)を行った。
- 3 肝がん幹細胞には EpCAM 陽性と CD90 陽性の二つの異なる細胞集団が存在し、それぞれに腫瘍形成能や転移能、分子標的薬に対する薬剤感受性が異なることを明らかにした。

研究成果と考察

第1年次評価時点

増富分担分：がん幹細胞の機能維持に nucleostemin/GNL3L が重要な役割を果たすことを見出し人工がん幹細胞モデルの作製に成功した(Okamoto et al., PNAS 2011)また、食道がんの術前化学療法を行った患者検体を用いた解析で、nucleostemin と転移関連遺伝子である TWIST の発現量がと無病再発期間と相関することを見出し nucleostemin や TWIST が予後予測因子となりうる可能性を報告した(Nakajima et al., Cancer Science 2011)。

山下分担分：肝がん幹細胞には EpCAM 陽性と CD90 陽性の二つの異なる細胞集団が存在し、それぞれに腫瘍形成能や転移能、分子標的薬に対する薬剤感受性が異なることを明らかにしてきた。本年度ではさらに、同一肝細胞がんサンプルから得られた核形が異なる細胞集団の解析を行い、EpCAM 陽性細胞と CD90 陽性細胞ではゲノム変異が異なる可能性があること、肝細胞がんの進行度に従い癌幹細胞マーカー陽性頻度が増加すること、Wnt や TGF-beta により肝がん幹細胞の頻度が変動することなどを同定、腫瘍細胞内のゲノム変異や周囲の微小環境ががん幹細胞の特性に影響を与えている可能性が示唆された。

倫理面への配慮

「ヒトゲノム研究に関する基本原則」(科学技術会議生命倫理委員会)を十分理解し、「ヒトゲノム・遺伝子 解析研究に関する倫理指針」を遵守し実施する。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

(雑誌論文)

第1年次

1. Nakajima ET, Yoshida H, Okamoto N, Nagashima K, Taniguchi H, Yamada Y, Shimoda T, Masutomi K
Nucleostemin and TWIST as predictive markers for recurrence after neoadjuvant chemotherapy for esophageal carcinoma.
Cancer Science, 2012; 103: 233-238
2. Jinushi M, Chiba S, Yoshiyama H, Masutomi K, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Yagita H, Takaoka A, Tahara H
Tumor-associated macrophages regulate tumorigenicity and anti-cancer drug responses of cancer stem/initiating cells
Proc Natl Acad Sci U S A, 2011; 108: 12425-12430

3. Okamoto N, Yasukawa M, Nguyen C, Kasim V, Maida Y, Possemato R, Shibata T, Ligon KL, Fukami K, Hahn WC, Masutomi K
Maintenance of tumor initiating cells of defined genetic composition by nucleostemin
Proc Natl Acad Sci U S A, 2011; 108: 20388-20393
4. 岡本奈緒子, 増富健吉
テロメラーゼを標的としたがん幹細胞標的治療の可能性
～Telomerase and Cancer stem cell～
実験医学 増刊 29(20): 3391-3396, 2011
5. 増富健吉
テロメラーゼとがん幹細胞
ANTI-AGING MEDICINE, 2011; 7: 400-404
6. Ji J, Yamashita T, Wang XW.
Wnt/beta-catenin signaling activates microRNA-181 expression in hepatocellular carcinoma.
Cell Biosci, 2011; 1: 4
7. Honda M, Takehana K, Sakai A, Tagata Y, Shirasaki T, Nishitani S, Muramatsu T, Yamashita T, Nakamoto Y, Mizukoshi E, Sakai Y, Nakamura M, Shimakami T, Yi M, Lemon SM, Suzuki T, Wakita T, Kaneko S.
Malnutrition impairs interferon signaling through mTOR and FoxO pathways in patients with chronic hepatitis C.
Gastroenterology, 2011; 141: 128-40, 140 e1-2
8. Honda M, Yamashita T, Kaneko S.
Hepatocarcinogenesis by HBV
Nihon Rinsho, 2011; 69 Suppl 4:356-62
9. Yamashita T, Honda M, Kaneko S
Molecular mechanisms of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C virus infection.
J Gastroenterol Hepatol, 2011; 26: 960-964
10. Sunagozaka H, Honda M, Yamashita T, Nishino R, Takatori H, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Kaneko S
Identification of a secretory protein c19orf10 activated in hepatocellular carcinoma.
Int J Cancer, 2011; 129: 1576-1585
11. Yamashita T, Honda M, and Kaneko S.
Molecular mechanisms of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C virus infection.
J Gastro Hepatol, 2011; 26: 960-964

(学会発表)

第1年次

1. Hirai Y, Wakai M, Masutomi K, Ishikawa F
“The sequence of events at a single human telomere in S phase”
Cold Sprig Harbor Laboratory Meeting “Telomere and Telomerase”
Cold Sprig Harbor, NewYork
May 3- 7, 2011 (口頭発表)
2. Masutomi K
“Identification of the RNA dependent RNA polymerase and mechanism of chromatin maintenance”

62. Mosbacher Kolloquium—Mechanisms of RNA-mediated regulation
Mosbach, Frankfurt
Apr 4- 7, 2011 (招待講演)
3. Ohka S, Okamoto N, Kinoshita K, Yasukawa M, Masutomi K
“Tumor initiating cell maintenance and heterochromatin establishment during mitotic phase”
第34回日本分子生物学会年会
パシフィコ横浜
2011年12月13日～16日(口頭発表)
4. 岡本奈緒子、安川麻美、Christine Nguyen、深見希代子、William C.Hahn、増富健吉
hTERT、BRG1、NS複合体による tumor initiating cell の誘導
第70回日本癌学会総会
名古屋国際会議場
2011年10月3日～5日(口頭発表)
5. 増富健吉
テロメレースによるエピジェネティクス制御と細胞老化制御の可能性
第11回日本抗加齢医学会総会
国立京都国際会館
2011年5月27日～29日(招待講演)
6. Yamashita T
“Cancer Stem Cells in Hepatocarcinogenesis”
APASL-STC 2011. APASL 2nd Hepatocellular Carcinoma Conference
Jeju Island, Korea
Dec 1- 3, 2011 (口頭発表)
7. Yamashita T
“Distinct Liver Cancer Stem Cells Defined by EpCAM and CD90 in Human Hepatocellular Carcinoma”
AASLD Annual Meeting 2011
Boston, Massachusetts
Nov 9- 13, 2011 (口頭発表)
8. 山下太郎、本多政夫、金子周一
肝癌幹細胞形質の多様性
第9回日本臨床腫瘍学会総会
パシフィコ横浜
2011年7月21日～23日(口頭発表)
9. 山下太郎、本多政夫、金子周一
肝癌幹細胞の特徴に応じたテーラーメイド医療の検討
第47回日本肝臓学会総会
ホテルグランパシフィックLE DAIBA
2011年6月2日～3日(口頭発表)

(書籍)

第1年次

1. Yamashita T, Honda M, Kaneko S
Differentiation of Cancer Stem Cells: Chapter 17, *In: Cancer Stem Cells - The Cutting Edge*
InTech, Stanley Shostak (Ed.), ISBN: 978-953-307-580-8.