



滑膜肉腫のがん幹細胞の同定にはじめて成功

研究成果のポイント

- ・滑膜肉腫の中に悪性度の高いがん幹細胞が存在することを発見。
- ・ケモカイン受容体 CXCR4 が滑膜肉腫幹細胞マーカーであることを発見。
- ・CXCR4 が陽性の滑膜肉腫症例は、陰性症例と比べて明らかに生存期間が短いことを発見。
- ・滑膜肉腫に対する新たな治療法であるがん幹細胞治療の可能性を提示。

研究成果の概要

滑膜肉腫は若年成人の腕や脚の関節に発症しやすい悪性腫瘍であり、手術による切除が行われますが、再発や転移をきたした場合には有効な治療法がなく、新たな治療法の開発が望まれています。様々な悪性腫瘍には、腫瘍を形成する能力が高く、抗がん剤や放射線治療が効きづらいうがん幹細胞⁽¹⁾が少数存在し、がんの進行、再発や転移に主導的な役割を担うと考えられています。今回私たちは滑膜肉腫にもがん幹細胞成分（滑膜肉腫幹細胞）が存在することを明らかにし、ケモカイン⁽²⁾受容体である CXCR4⁽³⁾が滑膜肉腫幹細胞マーカーであることを発見しました。さらに CXCR4 が陽性の滑膜肉腫症例は陰性症例と比べて明らかに生存期間が短いことも判明しました。これらの研究成果からは滑膜肉腫幹細胞における CXCR4 の働きを抑えることで、腫瘍の進展や再発、転移を防止する幹細胞標的治療への応用の可能性が考えられます。この研究は、北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野（田中伸哉教授）の研究室において、木村太一特任助教が中心となって行われたものであり、Oncogene 誌に公表されました。

論文発表の概要

研究論文名： Identification and analysis of CXCR4-positive synovial sarcoma initiating cells （CXCR4 陽性滑膜肉腫幹細胞の同定と解析）

著者：木村太一，王磊，津田真寿美，西原広史，田中伸哉（北海道大学） 榊 康一，田賀哲也（東京医科歯科大学），前川 啓，小田義直（九州大学），平賀博明（独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター）

公表雑誌：Oncogene（癌研究の専門誌）

公表日：日本時間（現地時間）2015年12月7日（月）午後8時30分（英国時間 2015年12月7日（月）午前11時30分）

研究成果の概要

(背景)

滑膜肉腫は若年成人の腕や脚の関節に発症しやすい悪性腫瘍であり、手術による切除が行われますが、再発や転移をきたした場合、現状では有効な治療法が存在せず病状の改善が困難なことから、新たな治療法の開発が望まれています。近年、様々な悪性腫瘍において腫瘍中に少数存在するがん幹細胞が発見され注目を集めています。がん幹細胞は腫瘍を形成する能力が高く、抗がん剤や放射線治療が効きづらいという特徴を有することから、悪性腫瘍の進行、浸潤、転移の主体を担う存在であると推定され、がん幹細胞を標的とした新たな治療法の確立が世界的に進められています。そこで私たちは、滑膜肉腫中のがん幹細胞の探索とその性状解析を目的として研究を行いました。

(研究手法)

滑膜肉腫細胞株を幹細胞のみが生存し得る培地で培養し、通常培養した群に比べて発現が上昇する遺伝子を網羅的に同定しました。さらにデータベース検索を用いてがん幹細胞に関連のある遺伝子を絞り込んだところ、CXCR4 が候補としてピックアップされました。セルソーター⁽⁴⁾を用いて CXCR4 陽性細胞、陰性細胞をそれぞれ分取し、CXCR4 陽性細胞ががん幹細胞としての特質である自己複製能⁽⁵⁾、多分化能⁽⁶⁾を有するかどうかの検証を行いました。また、免疫染色⁽⁷⁾を用いて、39 症例の滑膜肉腫における CXCR4 の発現と生存期間との関係を統計学的手法により解析しました。

(研究成果)

免疫不全マウスへの腫瘍の移植実験により、滑膜肉腫中の CXCR4 陽性細胞は陰性細胞に比べて腫瘍を形成する能力が約 25 倍高いことがわかりました。さらに、CXCR4 陽性細胞は自己複製能及び多分化能を有することから、CXCR4 が滑膜肉腫幹細胞のマーカーであるとの結論に達しました。また、CXCR4 の阻害剤は滑膜肉腫の増殖を培養細胞レベルで抑制することや、CXCR4 陽性の滑膜肉腫症例は、陰性症例に比べて生存期間が明らかに短いことから、CXCR4 が滑膜肉腫幹細胞の性質に重要な働きをしている可能性が示唆されました。

(今後への期待)

我々は世界ではじめて CXCR4 が滑膜肉腫幹細胞マーカーであることを明らかにしました。今後は CXCR4 阻害剤が滑膜肉腫において実際にがん幹細胞治療薬として使用可能であるかどうかの検証を進めていきたいと考えています。

なお本研究は、科学研究費補助金基盤研究 (C) の支援を受けています。

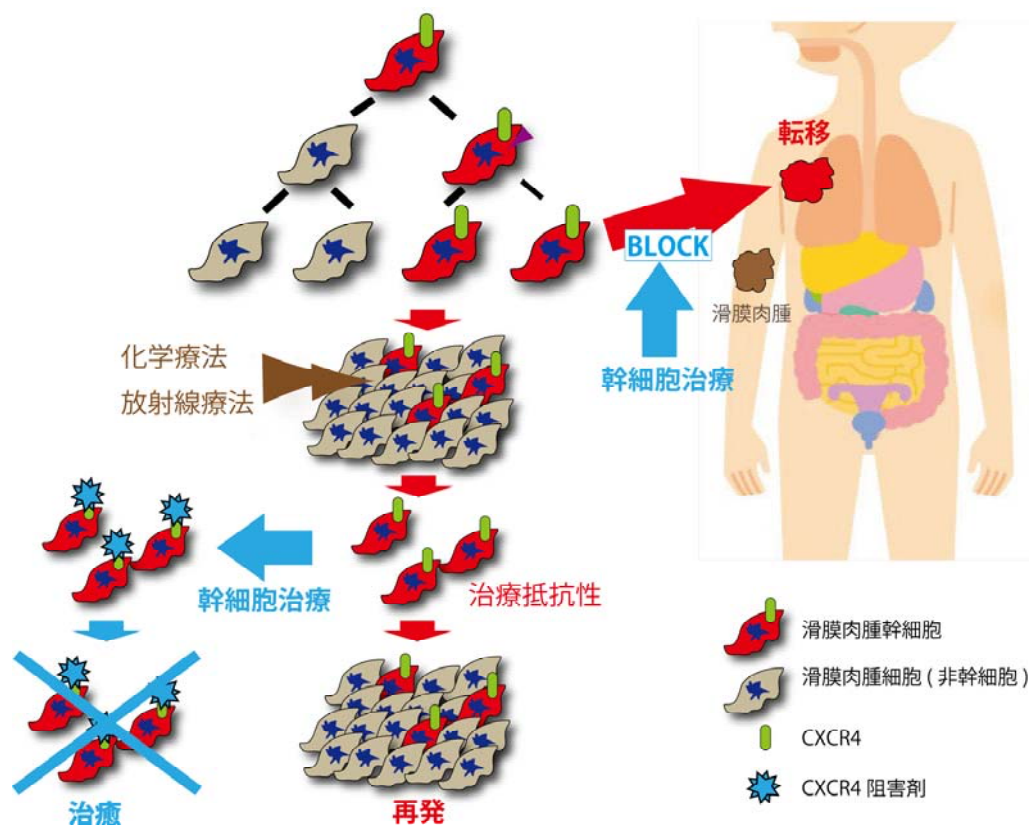
お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院医学研究科 教授 田中 伸哉 (たなか しんや)

TEL : 011-706-5052 FAX : 011-706-5902 E-mail : tanaka@med.hokudai.ac.jp

ホームページ : <http://patho2.med.hokudai.ac.jp/>

滑膜肉腫幹細胞による腫瘍の増殖、転移、再発機構と 幹細胞治療モデル



【用語解説】

- (1) がん幹細胞： がんを含む様々な悪性腫瘍中に少数存在し、自己複製能と多分化能を有する細胞と定義されている。同じ腫瘍中の非がん幹細胞に比べて腫瘍を形成する能力が高く、抗がん剤や放射線療法が効きづらい等の特徴を有することから、がんの増殖・進展や転移、再発は主としてがん幹細胞に担われていると考えられている。
- (2) ケモカイン： 特定の白血球に作用し、その物質の濃度勾配の方向に白血球を遊走させる活性を持つタンパクをケモカインという。ケモカインは炎症部で大量に産生され、血管内から炎症組織内への白血球の遊走をもたらす。現在までに 50 以上にも及ぶケモカインが同定されている。
- (3) CXCR4： C-X-C chemokine receptor-4 の省略形で、CD4 陽性 T 細胞の表面にあるタンパクの一つ。細胞同士の間にある支持細胞が作る SDF-1 というケモカインの受容体。様々な悪性腫瘍でも腫瘍細胞の表面に存在し、特に乳がんなどでは腫瘍の転移に関与することがわかってきている。
- (4) セルソーター： 蛍光の有無で細胞などを分取する装置。本研究では CXCR4 に対する蛍光標識抗体を用いて CXCR4 陽性細胞と陰性細胞を別々に入手するために用いた。
- (5) 自己複製能： 幹細胞が有する特性の一つで、細胞分裂により自分自身と同じ細胞をほぼ無限に生み出すことができる能力。また幹細胞は自分自身と同じ細胞と分化した非幹細胞の二つに分裂することも可能であり、これを非対称性分裂という。分化した非幹細胞は自己複製ができない為、数回の細胞分裂しかできず、最終的には分裂を停止する。すなわち、がん幹細胞は自己複製能を有しているためほぼ無限に分裂が可能なのに対し、分化した非がん幹細胞はいずれ分裂を停止するという重要な相違点がある。

(6) 多分化能：幹細胞が有する特性の一つで、非対称性分裂により分化した細胞が分裂を繰り返すことで幹細胞由来の種々の異なる機能を有する細胞が形成されることを多分化能という。例えば、神経幹細胞からは非対称性分裂により、最終的に神経細胞、グリア細胞（アストロサイトやオリゴデンドロサイト）が形成される。がん幹細胞も非対称性分裂により様々な分化段階の細胞が混在した腫瘍を形成することが明らかとなってきた。

(7) 免疫染色：抗体を用いて、組織標本中のタンパクなどを可視化する組織学的手法。本研究では、滑膜肉腫の組織標本中のCXCR4を発現している腫瘍細胞を、CXCR4に対する抗体を用いて可視化し、CXCR4陽性症例と陰性症例を判別した。