

# 金沢大学がん研究所共同研究成果報告書

平成 21 年 5 月 12 日提出

対象研究テーマ: 胃がんマウスモデルを用いたがん幹細胞の探索および維持機構に関する研究

研究期間: 2008 年 11 月 1 日~2009 年 3 月 31 日

研究題目 胃癌幹細胞における CD44 の発現意義とその機能解析

研究代表者 佐谷秀行 (慶應義塾大学・医学部)

研究成果の概要:

我々は胃癌自然発生モデル K19-Wnt1/C2mE トランスジェニックマウスを用いて幹細胞様胃癌細胞の候補となる細胞の探索を行った。その結果、マウス胃癌組織における CD44 の発現パターンには階層性が存在することが分かった。さらに遺伝子発現解析から CD44 陽性(CD44+)細胞は陰性細胞(CD44-)と比較して、上皮の分化シグナル関連遺伝子群の発現が低く、反対に癌幹細胞マーカーCD133 の発現が高いことなどから CD44+細胞は特に未分化な癌細胞集団であると考えられた。次に CD44-/- Wnt1/C2mE マウスを作成したところ、生後 20 週から 30 週にかけて認められる腫瘍径の著明な増大が CD44-/-では全く生じないことが分かった。また CD44-/-腫瘍では癌抑制シグナル伝達に關与する p38MAPK の明らかな活性化が生じることが分かった。以上の結果から CD44 の発現は p38MAPK の活性化を抑制し、癌幹細胞様細胞の拡大および腫瘍の増大を促進すると考えられた。

研究分野:

キーワード: 胃がん、癌幹細胞、CD44

## 1. 研究開始当初の背景

CD44 は、乳癌や大腸癌などの固形癌における癌幹細胞の表面マーカーであり CD44+細胞の解析は癌幹細胞をターゲットとした治療を考案する上で重要である。また、一方では胃癌においては癌幹細胞の有用な表面マーカーに関しては知られていない。これまでに我々は Wnt1/C2mE 胃癌マウスを用いた検討で、CD44+胃癌細胞は、癌幹細胞の特徴をもつ未分化な細胞であることを見出している。

## 2. 研究の目的

CD44+胃癌細胞に着目してその癌幹細胞としての性質の解明および癌幹細胞における CD44 の機能について解析を行う。

## 3. 研究の方法

Wnt1/C2mE 胃癌マウスを用いて CD44+胃癌細胞の拡大に関わる因子を同定する。また CD44+胃癌細胞の放射線および抗がん剤への感受性を個体を用いて解析する。Wnt1/C2mE 胃癌マウスから CD44+胃癌細胞を単離した後、遺伝子発現プロファイルの解析および癌幹細胞としての性質を維持するシグナルについて生化学的手法を用いて解析する。

## 4. 研究成果

胃癌細胞における CD44 の発現は p38MAPK の活性化を抑制することで、癌幹細胞様細胞の拡大を引き起こすことが明らかとなり、p38MAPK の活性化を抑制する CD44 およびその下流シグナルをターゲットとすることが癌幹細胞の拡大を抑制し、癌治療に有効であることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

Oguma K, Oshima H, Aoki M, Uchio R, Naka K, Nakamura S, Hirao A, Saya H, Taketo MM and Oshima M: Activated macrophages promote Wnt signaling through tumor necrosis factor- $\alpha$  in gastric tumor cells. *EMBO J* 27: 1671-1681, 2008

[学会発表] (計 1 件)

第 98 回日本病理学会総会・ワークショップ「胃癌幹細胞様細胞の拡大および腫瘍進展

における CD44 の役割」  
永野修、石本崇胤、甲斐千晴、佐谷秀行

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐谷秀行（慶應義塾大学・医学部・教授）

(2) 研究分担者

永野 修（慶應義塾大学・医学部・助教）

石本崇胤（熊本大学・医学部・共同研究員）

(3) 本研究所担当者

大島 正伸（腫瘍遺伝学研究分野・教授）