

# 金沢大学がん研究所共同研究成果報告書

平成22年3月25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：2009年8月17日～2010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：慶應義塾大学医学部 教授 佐谷秀行

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、CD44+胃癌細胞には、別の癌幹細胞マーカーであるCD133+細胞が約30%程度含まれることを見出し、cDNA マイクロアレイを用いた網羅的解析によりCD44+細胞は未分化な細胞に特徴的な遺伝子発現パターンを示した。また一方でCD44+胃癌細胞には幹細胞の特徴の一つであるBrdU長期保持を示す腫瘍細胞も多く含まれることが分かった。これらの結果から、このマウス胃癌組織においてCD44+胃癌細胞は癌幹細胞の特徴をもつ未分化な細胞の存在が強く示唆された。さらに、CD44<sup>-/-</sup> Wnt1/C2mE マウスの解析結果から、CD44は何らかのメカニズムにより癌細胞内のp38MAPKの活性化を抑制することにより胃癌細胞の未分化性維持機構に関わっていると考えられた。

研究分野：

キーワード：胃癌、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、近年胃癌においてもCD44が癌幹細胞表面マーカーとして注目されている。しかしながら、癌幹細胞におけるCD44の発現意義およびその機能については、ほとんど明らかにされていない。

## 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の機能解析を行う。

## 3. 研究の方法

K19-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。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CD44を介した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

K19-Wnt1/C2mEマウス胃癌においてCD44+胃癌細胞は未分化な細胞に特徴的な遺伝子発現パターンを示した。また一方でCD44+胃癌細胞には幹細胞の特徴の一つであるBrdU長期保持を示す腫瘍細胞も多く含まれていた。これらの結果から、このマウス胃癌組織においてCD44+胃癌細胞は癌幹細胞の特徴をもつ未分化な細胞の存在が強く示唆された。さらに、CD44<sup>-/-</sup> Wnt1/C2mEマウスの解析結果から、CD44は癌細胞内のp38MAPKの活性化を抑制することにより胃癌細胞の未分化性維持機構に関わっていると考えられ、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)

CD44<sup>+</sup> slow-cycling tumor cell expansion is triggered by the cooperative actions of Wnt and prostaglandin E<sub>2</sub> in gastric tumorigenesis

*Cancer science in press*

Takatsugu Ishimoto, Hiroko Oshima,

Masanobu Oshima, Kazuharu Kai, Ryota Torii,

Takashi Masuko, Hideo Baba, Hideyuki Saya

and Osamu Nagano

[学会発表] (計 1 件)

第 68 回日本癌学会学術総会・口演

「胃幹細胞様細胞における CD44 の機能的役割について」

石本崇胤、永野修、八戸敏史、吉川桃子、

大島正伸、馬場秀夫、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

慶應義塾大学医学部 佐谷秀行 教授

(2) 研究分担者

慶應義塾大学医学部 永野 修 助教

熊本大学医学部 石本崇胤 共同研究員

(3) 本研究所担当者

腫瘍遺伝学 大島正伸 教授

