

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： がん幹細胞維持機構を破綻させる治療法の開発
2. 研究開発代表者： 玉井恵一（宮城県立がんセンター研究所がん幹細胞研究部）
3. 研究開発の成果

（1） 研究目的

胆管癌は、胆管を由来とした悪性度の高い癌である。胆管癌は、限られた治療手段しか存在せず、手術がほぼ唯一の完治に至る手段であるが、その適応は早期に発見されたがんに限られている。胆管癌の悪性度は、近年盛んに研究されているがん幹細胞が大きな役割を果たしていると考えられる。がん幹細胞は、様々ながん種でその存在が知られている。がん幹細胞は、特徴的な表面分子で細胞を分画し、免疫不全マウスの皮下における造腫瘍能を評価することでその存在を推測することが多い。多くのがん種におけるがん幹細胞は、高い ALDH 活性・低い ROS 産生能といった、特徴的な表現型が見られる。CD13 は、肝臓がんにおけるがん幹細胞マーカーとして報告されているが、この CD13 陽性細胞は静止期に偏在することがわかっている。同様に、白血病のがん幹細胞も静止期に存在することが知られている。一方で、胆管がんにおけるがん幹細胞には不明な点が多い。私たちは、胆管癌におけるがん幹細胞を同定し、その機能解析をすることを試みた。

（2） 研究結果

ヒト胆管癌細胞株である RBE および HuCCT1 を用いて、免疫不全マウスにおける造腫瘍能を指標とし、がん幹細胞を同定できる表面分子を探索した。その結果、CD274 陰性細胞は、著しい造腫瘍能をもつことを明らかにした。詳細に解析を行った結果、CD274 低発現細胞は、高い ALDH 活性・低い ROS 産生能・静止期への偏在がみられた。これらの結果から、CD274 低発現細胞は静止期癌幹細胞に酷似していると考えられた。更に、shRNA を用いて CD274 をノックダウンすると、造腫瘍能および ALDH 活性の増大を認めた。

（3） 結論

CD274 には、がん幹細胞形質を抑制する働きがあると考えられた。

（4） 今後の予定

CD274 の分子機構を明らかにするために、下流分子の探索を進めていく。既に、候補分子を同定しており、その機能解析を施行中である。

4. その他

特記事項なし。