

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 次世代がん医療創生研究事業  
(英語) Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution

研究開発課題名： (日本語) 神経・血管内皮ネットワークによる胃癌制御機構の網羅的解析と治療応用  
(英語) Regulatory mechanism of gastric cancer by nerve-endothelium network and targeting therapy

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学医学部附属病院 消化器内科 助教 早河翼  
所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo, Department of Gastroenterology,  
Assistant Professor, Yoku Hayakawa

実施期間： 平成 28 年 9 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### 和文

研究代表者である早河翼助教（東京大学消化器内科）らは、胃癌におけるムスカリン性アセチルコリン受容体クラス 3 (CHRM3) の機能解析をマウス疾患モデルと胃癌細胞株細胞モデルを用いて行い、CHRM3 依存的なシグナル伝達経路と標的遺伝子を同定し、治療対象としての可能性を提示した。

癌は、幹細胞に遺伝子変異が蓄積して癌起源細胞となり、腫瘍周囲微小環境との相互作用を介しながら増殖・進展していくと考えられている。申請者は、胃癌の起源細胞となる胃上皮幹細胞を同定し、癌化を促進する腫瘍微小環境の因子として神経細胞からのアセチルコリン (ACh) シグナルと、血管内皮細胞ニッチを構成する CXCL12/CXCR4 シグナルの重要性を世界に先駆けて報告した (Cancer Cell 2015, Sci Trans Med 2014)。本研究の目的は、胃癌形成における神経・血管内皮ネットワークの網羅的解析を行い、その詳細な分子メカニズムを明らかにし、治療標的となりうることを証明することである。

胃癌は薬剤や放射線に対し治療抵抗性であるが、腫瘍微小環境がその一因となっていると考えられている。神経細胞からの ACh シグナル、CXCL12/CXCR4 血管内皮ネットワークへの影響を検討することで、両ネットワークと癌との相互作用を明らかにすることを目的に、マウス疾患モデルの網羅的遺伝子解析を施行した。Mist1-CreERT/Apcflox マウス胃癌モデルと、CHRM3 発現胃癌細胞株、ヒト胃癌組織サンプルを使用し、RNAseq、RTK アレイ、組織アレイ、RT-PCR アレイを行い、ACh シグナルによって ERK、Akt、CREB、YAP シグナルが変動すること、Cdx1/2 などの分化誘導遺伝子が影響されること、ヒト胃癌症例の多くでこの経路の活性化がみられることなどを発見した。腫瘍組織への異常神経細胞誘導に、癌細胞から産生される神経成長因子 (NGF) が重要な役割を果たし、NGF 標的治療が胃癌増殖の抑制に有効であることを証明した。成果の一部は国際学会誌 Cancer Cell に掲載され、国内外の複数のメディアに取り上げられた。同様の検討を内皮細胞シグナルに対しても行い、並行して化合物のスクリーニングと抗体作製を進めていく方針である。

### 英文

Dr. Yoku Hayakawa et al (University of Tokyo, Department of Gastroenterology) analyzed the functions of muscarinic acetylcholine receptor 3 (CHRM3) in gastric cancer by using mouse gastric cancer models and human gastric cancer cell line, and identified downstream targets of CHRM3 as a therapeutic target.

Cancer arises from normal tissue stem cells which acquire genetic mutations, and develops through expansion of stem cell niche components that act as tumor microenvironment. The investigators previously reported the importance of nerves and endothelial cells in gastric cancers, as these cells promote cancer development through production of acetylcholine and activation of Cxcl12/Cxcr4 pathway. The purpose of this research is to analyze the molecular mechanism of nerve-endothelial network in gastric cancers and propose new therapeutic targets.

Gastric cancer is often resistant to chemotherapy or radiation therapy, and this is in part due to complexity of tumor microenvironment. The investigators performed genetic analysis of mouse and human gastric cancer samples by using RNAseq, RTK array, tissue array, and RT-PCR array. The investigators found that several important pathways such as ERK, Akt, CREB, and YAP pathways are influenced by acetylcholine signaling, and they regulate cellular differentiation through regulation of Cdx genes. Nerve growth factor (NGF) produced from cancer cells is critical for recruiting

abnormal nerves in tumor tissues, and NGF/YAP pathway is active in about half of human gastric cancer cases. A part of results in this research has been published in *Cancer Cell* journal. The investigators plan to continue their analysis on the role of endothelial cells in gastric cancers, and plan to establish new drugs or antibodies which target CHRM3 or CXCR4.

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌0件、国際誌3件）

1. Hayakawa Y, Sakitani K, Konishi M, et al. Nerve Growth Factor Promotes Gastric Tumorigenesis through Aberrant Cholinergic Signaling. *Cancer Cell*. 2017 Jan 9;31(1):21-34.
2. Hayakawa Y, Fox JG, Wang TC. The Origins of Gastric Cancer From Gastric Stem Cells: Lessons From Mouse Models. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb 20;3(3):331-338
3. Hayakawa Y, Fox JG, Wang TC. Isthmus Stem Cells Are the Origins of Metaplasia in the Gastric Corpus. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb 20;3(3):331-338

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Hayakawa Y et al. Muscarinic acetylcholine receptor subtype 3 regulates gastric stem cell expansion and gastric cancer progression by controlling YAP activation. AACR Annual Meeting 2017, Washington, USA.
2. Konishi M, Hayakawa Y, et al. Muscarinic receptor-3 modulates YAP signaling in gastric stem and cancer cells. Digestive Disease Week 2017, Chicago, USA

#### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み なし。

#### (4) 特許出願 なし。