

〈5〉 iPS 技術を応用した婦人科癌の癌幹細胞における機能獲得機序の解明

Study on properties of gynecologic cancer stem cells using iPS technology

東京大学大学院医学系研究科産婦人科学講座生殖腫瘍学分野 足立 克之

【目的】

癌幹細胞 (CSC) は治療抵抗性に関与すると言われる。子宮頸癌の癌幹細胞に着目し、そのモデルの樹立、薬剤耐性などの特徴についての検索を目的とした。

【方法】

子宮頸癌はヒトパピローマウイルス (HPV) が扁平上皮-円柱上皮移行帯 (SC-junction) に感染して癌化に至る。[1] SC-junction にある組織幹細胞、リザーブ細胞に注目し、iPS 細胞からリザーブ細胞を樹立することを試みた。[2] HPV16, 18 陽性の子宮頸癌細胞株 (SiHa、Caski、HeLa) を非接着性プレートで 3D 培養し、CSC を作成した。CSC の apoptosis 耐性の個別化をみるため、抗癌剤、apoptosis 誘導剤添加で CSC ヘストレスを与え、apoptosis 誘導能を評価した。CSC と通常の癌細胞 (CC) の比較から CSC に特異な性質を同定した。

【結果】

[1] iPS 細胞から SCJ に存在するリザーブ細胞モデルを作成した。iPS 細胞由来リザーブ細胞は HLA-G を強発現しており、免疫エスケープ能を示した。[2] SiHa、Caski、HeLa の 3 種類の CSC は形態学的に異なり、球形形成能は Caski が最も高く CSC への脱分化能が強かった。SiHa の CSC はストレス誘導剤 tunicamycin 添加で ER stress を与えても apoptosis に至らなかったが、ER stress 経路阻害剤の併用で apoptosis に至った。またシスプラチン添加で、CC と比較して CSC は apoptosis 耐性であったが、シスプラチンと ER stress 経路阻害剤の併用で apoptosis に導いた。CSC を個別化した上で、ER stress 経路が亢進している CSC には有効な治療と考えた。CSC と CC の遺伝子発現プロファイルを cDNA マイクロアレイで比較すると Gremlin1 が CSC に特異的な発現を認めた。Gremlin1 発現を患者由来の臨床検体で調べると、高発現で無増悪生存期間が有意に短かった。Caski に Gremlin1 を加えると CSC への脱分化が進み CSC の誘導能と予後不良に関連した。

【結語】

CSC は apoptosis 耐性など治療抵抗性を獲得した特異な細胞集団だが、さらに “CSC の個別化” とそれに対応した治療戦略が重要である。

参考文献

1. Sato M, Adachi K. et al. Regeneration of cervical reserve cell-like cells from human induced pluripotent stem cells (iPSCs): A new approach to finding targets for cervical cancer stem cell treatment. *Oncotarget*. in press, 2017
2. Sato M, Adachi K. et al. Spheroid cancer stem cells display reprogrammed metabolism and obtain energy by actively running the tricarboxylic acid (TCA) cycle. *Oncotarget* 31; 7(22): 33297-305, 2016
3. Sato M, Adachi K, et al. Clinical significance of Gremlin 1 in cervical cancer and its effects on cancer stem cell maintenance. *Oncol Rep*. 35(1): 391-7, 2016
4. Fujimoto A, Adachi K. et al. Inhibition of endoplasmic reticulum (ER) stress sensors sensitizes cancer stem-like cells to ER stress-mediated apoptosis. *Oncotarget* 7(32): 51854-51864, 2016
5. Sato M, Adachi K. et al. Targeting glutamine metabolism and the focal adhesion kinase additively inhibits the mammalian target of the rapamycin pathway in spheroid cancer stem-like properties of ovarian clear cell carcinoma in vitro. *Int J Oncol*., Epub ahead of print, 2017