

卵巣上皮幹細胞ステムネスに着目した肥満における卵巣癌発癌メカニズムの解明

The elucidation of the mechanism by which obesity affects ovarian cancer initiation, based on the stemness of the ovarian epithelial stem cells

東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 五十嵐 正樹

卵巣上皮幹細胞は、卵巣上皮細胞の起源となり、幹細胞マーカーLgR5を発現する。癌抑制遺伝子 p53、Rb の変異は、ヒト卵巣癌で高頻度に認め、それらの変異によって LgR5 陽性卵巣上皮幹細胞は癌への initiation を受けやすくなる(Flesken-Nikitin A et.al., *Nature*. 2013、Ng et.al., *Nat Cell Biol*. 2014)。しかし、高脂肪食、肥満がその過程に関わる機構は十分に解明されておらず、それを解明することで新たな卵巣癌予防法の開発へと展開させることが可能となる。

そこで、LgR5 陽性卵巣上皮幹細胞の自己複製能力に着目し、肥満と脂肪酸の質(不飽和度、長さなど)が卵巣癌 initiation へ果たす役割について研究を行う。

普通食を負荷したマウスと高脂肪食を負荷したマウスより、LgR5 陽性卵巣上皮幹細胞を単離し培養した。高脂肪食を負荷したマウスに由来する卵巣上皮幹細胞からはより多くのコロニーが形成された(図1)。また、タモキシフェン投与で卵巣上皮幹細胞特異的に p53 と Rb を欠失するマウスを作成した。このマウスより単離した LgR5 陽性卵巣上皮幹細胞を培養すると、形成されるコロニー数が増加するが、高脂肪食の負荷は相加的に作用し、さらに形成されるコロニー数を増加させた。次に、脂肪酸として、パルミチン酸あるいはオレイン酸を添加し、LgR5 陽性卵巣上皮幹細胞からのコロニー形成を観察した。パルミチン酸の添加は、LgR5 陽性卵巣上皮幹細胞からのコロニー形成を増加させたが、オレイン酸ではその効果を認めなかった。また、パルミチン酸の効果は、PPAR β/δ アンタゴニストによりキャンセルされた。高脂肪食負荷により、PPAR β/δ の活性化を通じて卵巣上皮幹細胞のコロニー形成能が増加するものと考えられる(図2)。本研究では、LgR5 陽性卵巣上皮幹細胞ステムネスという新しい観点から卵巣癌発癌に迫り、脂肪酸の質に介入することで、肥満、加齢に伴う卵巣癌の新しい予防法の開発を目指す。

関連文献

1. Flesken-Nikitin A, Hwang CI, Cheng CY, Michurina TV, Enikolopov G, Nikitin AY. Ovarian surface epithelium at the junction area contains a cancer-prone stem cell niche. *Nature*. 495(7440):241-245.2013
2. Ng A, Tan S, Singh G, Rizk P, Swathi Y, Tan TZ, Huang RY, Leushacke M, Barker N. Lgr5 marks stem/progenitor cells in ovary and tubal epithelia. *Nat Cell Biol*. 16(8):745-757. 2014.

図1. LgR5陽性卵巣上皮幹細胞からのコロニー形成

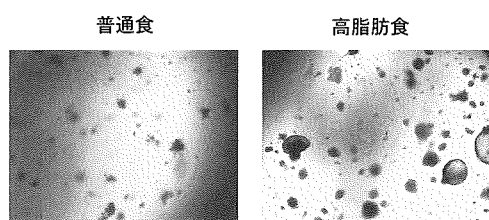


図2. 脂肪酸による卵巣癌発癌促進

