

〈7〉 癌幹細胞とミエロイド細胞相互作用に着目した乳癌の発がん特性と治療抵抗性機構の解析

Tumorigenic activities and resistance to anticancer therapies by interaction between breast cancer stem cells and tumor-associated myeloid cells.

北海道大学遺伝子病制御研究所附属感染癌研究センター 地主 将久

乳がん幹細胞とミエロイド細胞をはじめとした微小環境因子との相互作用を検証することを目的に当研究を遂行した。はじめに、ヒト乳がん細胞株(MDA-MB231)より分離した CD44 陽性癌幹細胞のなかでも抗がん剤抵抗性を有する株(CSC-R)と感受性を保持している株(CSC-N)を対象に、微小環境ニッチにより制御される癌幹細胞特異的因子の同定を行ったところ転写因子 IRF-5 の発現誘導が乳がんの腫瘍原性を規定する重要なファクターであることを明らかとした。IRF5 は抗がん剤感受性株 CSC-N では非発現であるが、抵抗株 CSC-R では発現誘導を認めることが判明した。さらに、CD44⁺IRF5⁺癌幹細胞は CD44⁺IRF5⁻癌幹細胞と比較して、Sphere 形成能など自己複製能に優れていることや、高い腫瘍形成能、転移活性を有することを明らかとした。さらに IRF5 による乳がん促進メカニズムを詳細に検証したところ、IRF5 陽性癌幹細胞では M-CSF 産生が亢進しており、M-CSF 依存性に M2 サブタイプのマクロファージの誘導を促進することで、癌幹細胞の発がん活性に寄与していることを同定した。以上より、乳癌幹細胞 IRF5 を介した発癌、幹細胞シグナルの制御メカニズムの解明や、阻害剤開発および其の治療的制御が、抗がん剤や HER2 阻害剤など分子標的剤への治療応答性に果たす役割についての検証を遂行していく予定である。

参考文献

1. Chiba S, et al. Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1. *Nature Immunology*, 13, 832-842, 2012.
2. Jinushi M, et al. ATM-mediated DNA damage signals mediate immune evasion through integrin- α v β 3-mediated mechanisms. *Cancer Research*, 72, 56-65, 2012.
3. Baghdadi M., et al. MFG-E8 regulates the immunogenic potential of dendritic cells primed with necrotic cell-mediated inflammatory signals. *PLoS ONE*, 7, e39607, 2012.
4. Jinushi M., et al. Regulation of cancer stem cell activities by tumor-associated macrophages. *American Journal of Cancer Research*, 2, 529-539, 2012.