

Dedifferentiation process driven by TGF- β signaling enhances stem cell properties in human colorectal cancer

中野, 倫孝

<https://hdl.handle.net/2324/2236122>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏 名：中野 倫孝

論 文 名：Dedifferentiation process driven by TGF-beta signaling enhances stem cell properties in human colorectal cancer.

(TGF-beta シグナルを介した脱分化による癌幹細胞性の獲得)

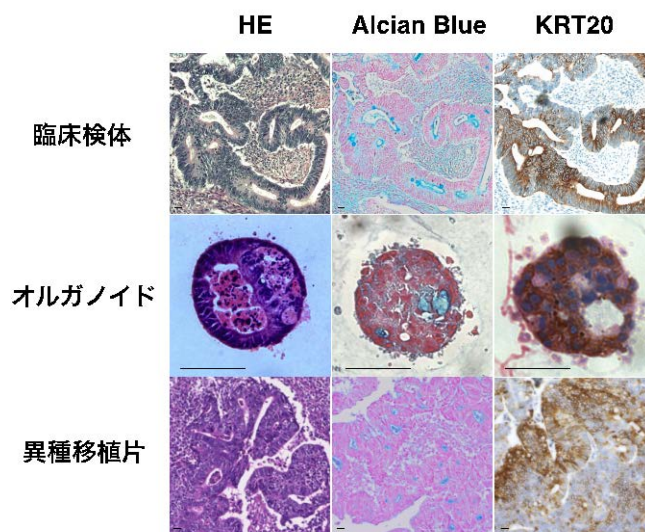
区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

癌幹細胞 (Cancer Stem Cell; CSC) は、自己複製能と多分化能を有する細胞集団であり、腫瘍内の多様な細胞を再構成する。癌幹細胞から非癌幹細胞への分化は一方方向性であると考えられてきたが、分化した非癌幹細胞が幹細胞性を獲得し、癌幹細胞として機能しうることが明らかとなってきた。この癌幹細胞性の獲得において、上皮系細胞から間葉系細胞への転換に伴う転写因子群の活性化などが、重要な機序であると考えられている。本研究において、必ずしも上皮間葉転換を主としない癌幹細胞性の獲得の様式として、脱分化による癌幹細胞性の獲得が大腸癌に起こることを明らかにした。癌幹細胞の分化制御機構は、癌幹細胞の動態を検証する系が未確立であったため、充分には解明されていない。本研究において、我々はヒト大腸癌組織

培養法としてオルガノイド培養を用いて、大腸癌幹細胞の分化制御機構に着目した。オルガノイド培養を用いて、大腸癌臨床検体より単離した CD44 陽性大腸癌癌幹細胞を培養すると写真のように、約 2 週間でオルガノイドを形成する。このオルガノイドは、臨床検体、さらにオルガノイドを免疫不全マウスに移植後に得られた異種移植片においても、同様の形質を有し、臨床検体の癌幹細胞性を観察する上で有効な系であることが示された (図表 1)。

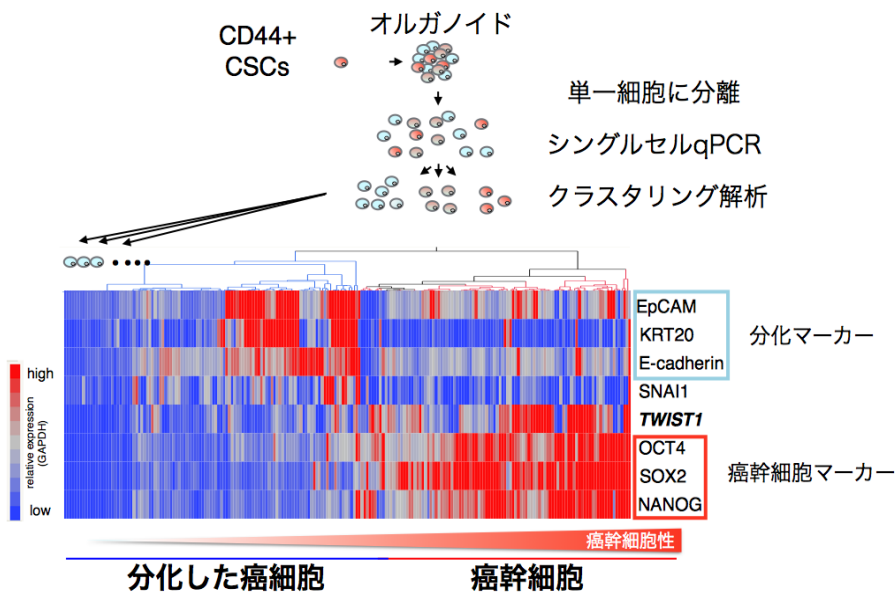
図表1 オルガノイドは臨床検体を再現する



このオルガノイドは内部に癌幹細胞と分化した非癌幹細胞を有するため、オルガノイド内部の細胞を単離し、シングルセル解析を行うことにより、癌幹

細胞特異的に発現する分子を同定できる可能性がある。大腸癌幹細胞が分化していく過程において、OCT4, SOX2, NANOGなどの癌幹細胞関連遺伝子群と共に上皮間葉転換を誘導する転写因子であるTWIST1が高発現することを大腸癌オルガノイドのシングルセル定量PCRにおいて示した(図表2)。

図表2 オルガノイドを用いたシングルセル解析



TWIST1の発現を制御するシグナルとして、その上流であるTGF-betaシグナル伝達経路が大腸癌幹細胞において活性化していることを、マイクロアレイ、定量多重免疫染色装置を用いて明らかにした。ヒト大腸がんにおける

癌幹細胞性の獲得機序を解明するために、臨床検体由来のCD44陰性非癌幹細胞にTGF-betaシグナルおよびその下流のTWIST1を強制発現させたところ、上皮間葉転換は部分的な誘導にとどまり、非癌幹細胞が上皮系の形質を保持したまま、脱分化し、癌幹細胞性を獲得することが示された。本研究により、大腸癌における癌幹細胞性獲得の特徴的な機序が明らかとなった(図表3)。

図表3 本研究で明らかにしたポイント

1. 癌幹細胞の分化を検証する系の確立
オルガノイド培養を用いてCD44+ CSCの分化を明らかにした
2. 癌幹細胞に特異的に発現する分子の同定
TWIST1はCSCに高発現する
TGF-betaシグナルはCSCにおいて活性化している
3. 分化した癌細胞における癌幹細胞性の獲得機序の解明
TGF-betaシグナルおよびその下流のTWIST1の活性化による脱分化を介して癌幹細胞性を獲得

