

大腸がん再発の原因となるがん幹細胞を発見

—がんの根治へつながる新たな治療法開発に期待—

ポイント

- ① 大腸がん患者さんには**抗がん剤治療後も再発**をきたす方がおり、大きな問題となっている。
- ② 本研究で**再発の原因となるがん幹細胞を発見**し、その分子メカニズムの一端が解明された。
- ③ 従来の抗がん剤治療だけでは不可能だった、**がんの根治へつながる治療開発**が期待される。

概要

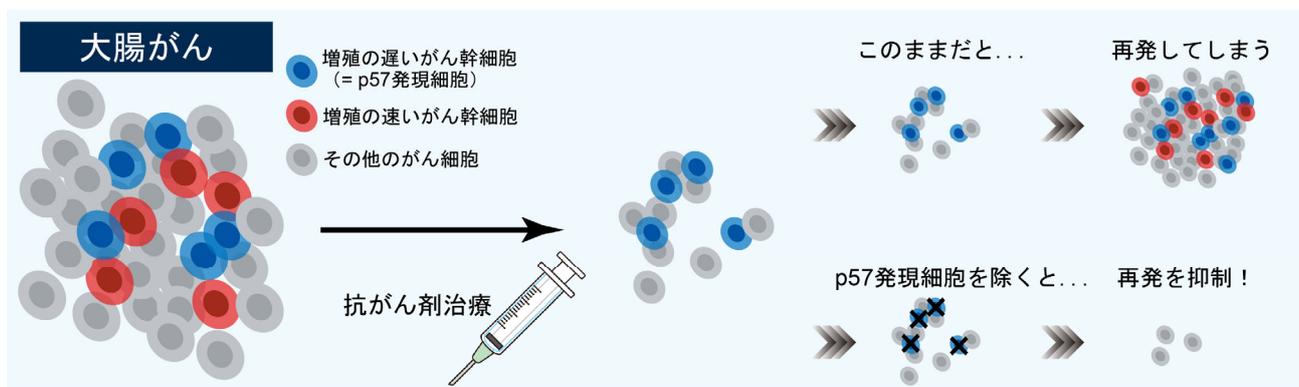
大腸がんは男性では 11 人に 1 人、女性では 13 人に 1 人が一生のうちに一度はかかるといわれているほど身近な病気です。そして患者さんの中には**抗がん剤治療後にがんが再発**してしまい、不幸な転帰をとる方も多く、医学的に大きな問題となっています。

九州大学生体防御医学研究所の中山 敬一 主幹教授、比嘉 綱己 助教、岡 毅寛 研究員らの研究グループは、**大腸がん再発の原因となるがん幹細胞**（※1）を新たに発見しました。

一口に大腸がんと言っても、腫瘍内には性質の異なる多様な細胞が存在しており、その中でがん幹細胞という一部の細胞が、がんの増殖や再発を起こす細胞だと考えられています。本研究グループは、1 細胞 RNA-seq 法（※2）を用いて腸管の悪性腫瘍を解析し、がん幹細胞の中にも細胞増殖の状態が異なる 2 種類の細胞集団が存在することを明らかにしました。そして、このうち増殖の遅い方の集団には、細胞周期の停止に重要な p57（※3）という遺伝子が特異的に発現していることを発見しました。従来の抗がん剤は増殖の速い細胞をターゲットとして設計されているため、p57 発現細胞には効果が薄いこともわかりました。そこで、p57 発現細胞を特異的に除去する薬剤と抗がん剤を併用したところ、**がんの再発は強力に抑制**され、p57 発現細胞が大腸がん再発の主要な原因の 1 つであることが証明されました。

今回の発見は、p57 が増殖の遅いがん幹細胞の目印としてだけでなく、抗がん剤抵抗性を司る実体分子として働いていることも示唆しており、将来的に**がんの有望な治療標的**になることが期待されます。

本研究成果は米国の雑誌「Cancer Research」に 2023 年 3 月 8 日（午前 0 時）（日本時間）に掲載されました。



p57 発現細胞の除去は大腸がんの再発を抑制する

【研究の背景と経緯】

大腸がんの中には性質の異なる多様な細胞が存在しており、その中の一部である**がん幹細胞**が、がんの増殖や再発を起こす細胞といわれています。これまでの研究から Lgr5 (※4) という遺伝子を発現している細胞が、古典的ながん幹細胞として考えられてきました。しかし、Lgr5 発現細胞は全がん細胞の 2~3 割を占めるほど多数存在しており、その中にはさらに性質の異なる亜集団が含まれていることが予想されていましたが、詳細な解析は行われていませんでした。

がん幹細胞が再発を起こすためには、何らかの方法で抗がん剤治療を耐え抜く必要があります（「**抗がん剤抵抗性**」と呼ぶ）。抗がん剤抵抗性にはいくつかのメカニズムが知られていますが、そのうちの 1 つとして、細胞増殖を停止して**休眠状態**に入ってしまうというものがあります。従来の抗がん剤は増殖の速い細胞を殺すことはできても、休眠状態の細胞にはほとんど効果がないのです（**図 1**）。私たちはこれまでに、血液のがん幹細胞がこのような仕組みを利用して、抗がん剤治療に抵抗性を示すことを発見していました。そこで、大腸がんにも同様の性質をもったがん幹細胞が存在するのではないかと考え、調べてみることにしました。

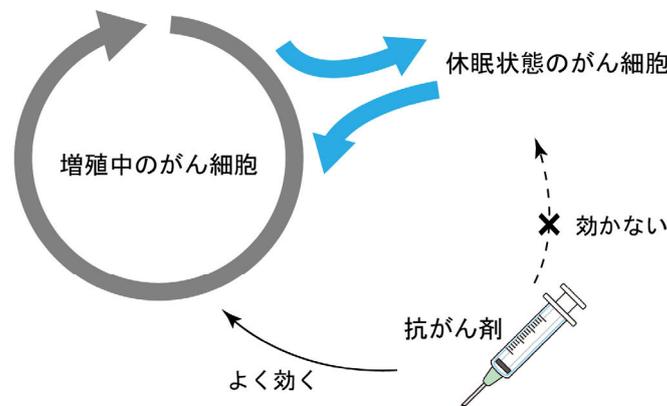


図 1 細胞増殖の状態によって異なる抗がん剤への感受性

血液などのがん幹細胞は休眠状態にあることがわかっていました。

【研究の内容と成果】

私たちはまず、実際の患者さんの生理的環境を再現した大腸がんモデルを樹立しました。このモデルによってできた大腸がんを 1 細胞 RNA-seq 法で解析してみると、Lgr5 を強く発現しているがん幹細胞の中に、2 つの亜集団が存在していることが明らかになりました。一方は増殖の速い集団であるのに対し、もう一方は**増殖の遅い（休眠状態）集団**であり、抗がん剤への感受性が異なることが予想されました。そして後者の休眠状態のがん幹細胞には **p57 という遺伝子が特異的に発現**していることが判明し、この集団の鋭敏なマーカーとして使えることがわかりました（**図 2**）。

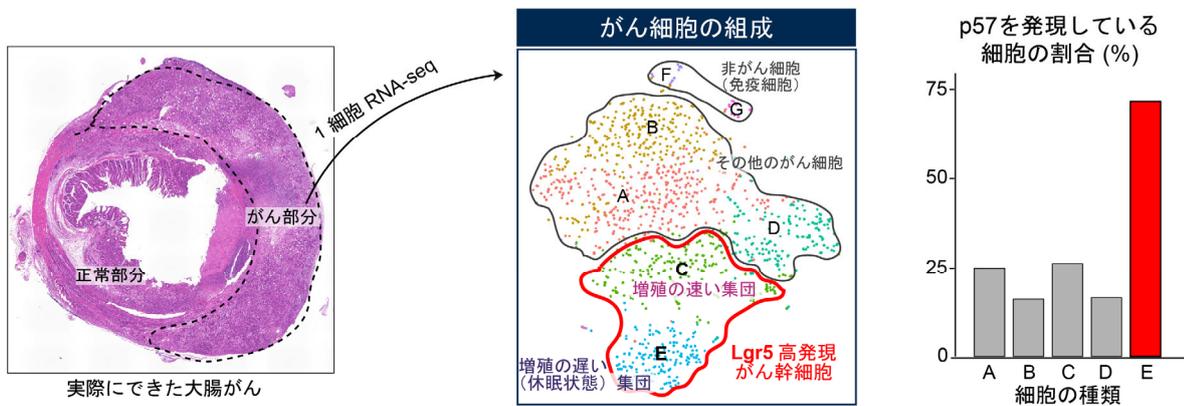


図2 1細胞RNA-seq法によって明らかになった大腸がん細胞の組成

がん細胞の中には、A~Eの5種類の細胞が存在していることが明らかになりました。

このうちEは、Lgr5高発現がん幹細胞の亜集団で、p57の発現が高いことがわかります。

p57発現細胞は休眠状態にあるため、抗がん剤治療などを受けていない通常の状態だと、がんの成長にはそれほど寄与しません。しかし、ひとたび抗がん剤治療を受けたあとは、がん再発の主役として登場します。増殖の速い細胞が死んでしまう中、休眠状態のp57発現細胞は治療を生き延び、そのあと休眠から覚めて増殖を開始することがわかりました。つまり、いくら抗がん剤治療を受けてもp57発現細胞を殺すことができない限り、がんは何度でも再発してしまうのです。

そこで私たちは特殊な遺伝子の仕掛けと薬剤を用いて、がんの中のp57発現細胞を除去してみることにしました。抗がん剤治療だけだと、がんの大きさは無治療と比べて小さくなるものの、やはり再発が起きてしまいます。しかし、抗がん剤治療とp57発現細胞を除く治療を組み合わせると、再発を強力に抑えられることがわかりました(図3)。この結果は、p57発現細胞が治療後再発の主要な原因であることを証明する知見です。

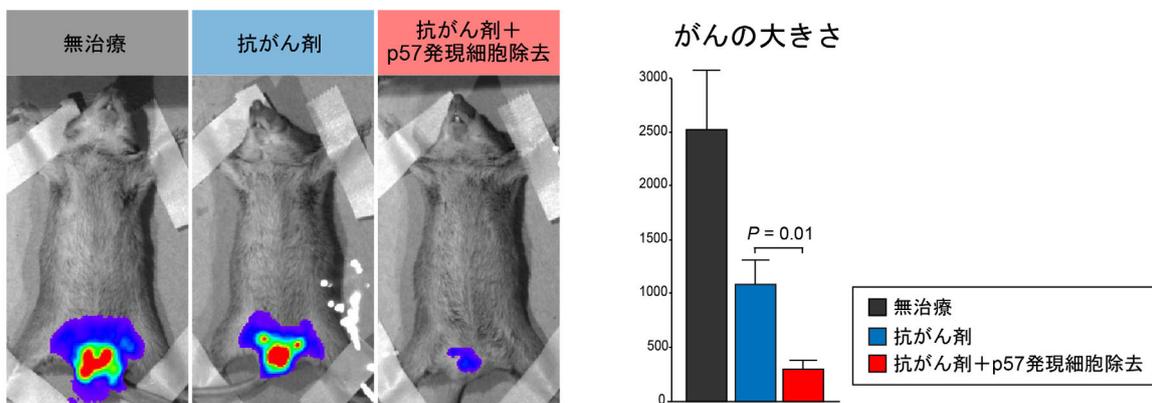


図3 p57発現細胞除去の治療効果

特殊な仕掛けを使って、がんが光るようにしています。

抗がん剤とp57発現細胞を除く治療を組み合わせると、再発を強力に抑えられることがわかります。

【今後の展開】

p57は細胞周期の停止に重要な遺伝子で、細胞増殖の強力なブレーキとして働くことが知られています。つまりp57はがん幹細胞に特異的に発現することで、単にそのマーカーとして有用だけでなく、この細胞の重要なアイデンティティである「休眠状態」の維持に直接寄与していると考えられ

ます。休眠状態によって抗がん剤への抵抗性がもたらされることを考えれば、p57 の分子機能を阻害することで**がん幹細胞は休眠から目覚め、抗がん剤によって根絶可能になる**ことが期待されます。

私たちは今後さらに p57 発現細胞の研究を発展させることで、従来の抗がん剤治療だけでは不可能だった、「がんの根治」を目指して研究を進めていきたいと考えています。

【用語解説】

(※1) がん幹細胞：すべてのがん細胞を生み出すことが可能で、がんの中の親玉として機能している細胞です。

(※2) 1 細胞 RNA-seq 法：1 細胞ごとに、すべての遺伝子の発現量を調べる手法です。これを数千～数万の細胞に対して行うことで、がん組織の中にどのような性質の細胞がどれくらい存在しているのかを調べることができます。

(※3) p57：細胞周期を停止させることで、増殖のブレーキとして機能する遺伝子の 1 つです。

(※4) Lgr5：正常な腸管の幹細胞マーカーとして知られる遺伝子です。その後、大腸がんのがん幹細胞マーカーとしても使われるようになりました。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費（JP18H05215, JP19K16716）、AMED P-CREATE（JP21cm0106105）の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Cancer Research

タイトル：Ablation of p57⁺ quiescent cancer stem cells suppresses recurrence after chemotherapy of intestinal tumors

著者名：Takeru Oka, Tsunaki Higa, Osamu Sugahara, Daisuke Koga, Shogo Nakayama, Keiichi I. Nakayama

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 生体防御医学研究所 主幹教授

中山 敬一（ナカヤマ ケイイチ）

TEL：092-642-6815 FAX：092-642-6819

Mail：nakayak1@bioreg.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報室

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp