

新しい乳がん幹細胞指標の発見 ～膜タンパク質 GPNMB が幹細胞としての特性を誘導する!?～

研究成果のポイント

1. 乳がん細胞において、細胞表面に局在する GPNMB が、休眠期にあるがん幹細胞の指標(マーカー)となることを見出しました。
2. 幹細胞性の誘導と造腫瘍性が GPNMB の機能に依存することを示しました。
3. 細胞表面に局在する GPNMB ががん幹細胞が存在することの指標となり、がん幹細胞を標的とする治療の標的となる可能性が示されました。

国立大学法人筑波大学 医学医療系 加藤光保教授、沖田結花里助教らの研究グループは、GPNMB という膜タンパク質が、乳がん細胞集団中のある一定の割合の細胞でのみ細胞表面に局在していることを確認しました。これら細胞表面GPNMB陽性細胞では、増殖マーカー遺伝子の発現が検出されず、幹細胞マーカーおよび上皮間葉転換(EMT)^{※1}関連転写因子の発現が誘導されていることが明らかになりました。しかも、高い造腫瘍性を持つことが示されました。このことから、細胞表面に局在するGPNMBは、休眠期にあるがん幹細胞の指標(マーカー)となることが示されました。

この結果は、増殖が停止しているGPNMB陽性細胞が幹細胞性を獲得し、この細胞から増殖の盛んな細胞表面GPNMB陰性細胞が新たに生まれ続けることで、腫瘍を形成するがん細胞の持続的な増殖が起こることを示唆しています。現在、この発見を元に、がん幹細胞を標的とした治療法を開発することを目的として、さらに研究を続けています。

本研究の成果は、2018年9月17日に「Cancer Research」で先行公開されています。

研究の背景

一般に「がん細胞」と呼ばれていますが、それは単独の細胞ではなく、転移や再発をつくる数%以下のがん幹細胞と、それ以外の細胞からなる不均一な細胞集団で構成されています。がん幹細胞は、増殖が遅いため、抗がん剤や放射線治療への抵抗性を示し、転移や再発の原因になると考えられています。そのため、がんを根治するには、がん幹細胞を標的とした治療法の開発が必要です。

本研究グループは、膜タンパク質であるGPNMBが、上皮間葉転換(EMT)を誘導することで、乳がんの腫瘍形成・転移形成を促進することをすでに発表しています(参考文献)。EMTと幹細胞性の獲得に関する報告は、乳がんをはじめとしていくつかのがん種で報告されていましたが、幹細胞性の誘導機構は明らかになっていませんでした。そこで、EMT誘導因子でもあるGPNMBの幹細胞性獲得への関与について検討することにしました。

研究内容と成果

乳がん細胞を通常の二次元培養ではなく、より生体内に近いと言われている三次元スフェア^{注2}培養をした細胞では、増殖が停止しているがん細胞と増殖しているがん細胞が混在する不均一な細胞集団となります。しかもそこでは、幹細胞マーカー遺伝子およびEMT関連遺伝子の発現が亢進しており、GPNMBの遺伝子発現も上昇していることが明らかになりました。同様の結果は、マウス個体で形成された腫瘍でも得られました。

次に、細胞表面に膜タンパク質GPNMBを発現しているGPNMB陽性細胞群と陰性細胞群に分けて遺伝子発現を解析したところ、細胞表面GPNMB陽性細胞では、幹細胞マーカー、EMT関連遺伝子の発現が共に高く、反対に増殖マーカー遺伝子の発現が検出されないことが明らかになりました。加えて、細胞表面GPNMB陽性細胞は、二次スフェア形成や二次腫瘍形成能が高いこともわかり、GPNMBの細胞表面への発現は、休眠期にあるがん幹細胞の指標になることが示されました。またこれらの現象は、GPNMBの腫瘍形成能に重要であるhemITAM^(注3)と呼ばれるモチーフを介するGPNMBの機能に依存していることも示唆されました(参考図)。

今後の展開

がんの根治を目指すためには、がん幹細胞を標的とした治療法の開発が必要です。今回、細胞表面 GPNMB が、乳がん幹細胞性の誘導に重要な働きがあることが明らかになりました。つまり、細胞表面 GPNMB はその発現ががん幹細胞の指標となるだけでなく、不均一ながん細胞集団の中でがん幹細胞が生まれ増加する機序に関与していることがわかりました。そこで、細胞表面 GPNMB を標的とすることで、がん幹細胞を標的とする新しいがん治療法の開発に結び付けていきたいと考えています。

参考図

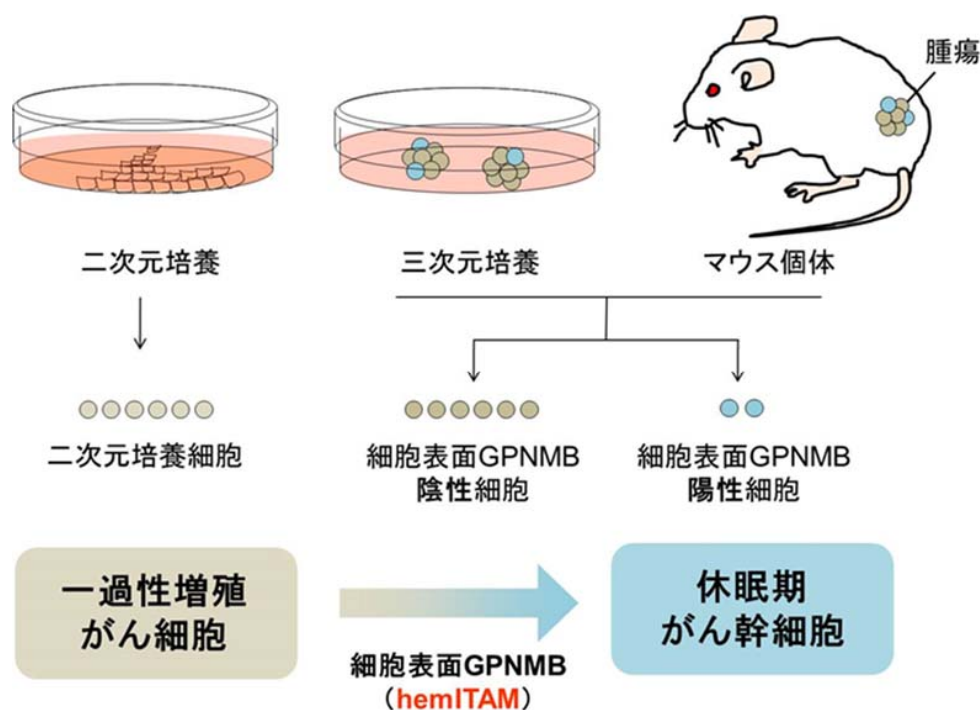


図 細胞表面で GPNMB が発現している陽性細胞は、二次スフェア形成や二次腫瘍形成能が高いことから、GPNMB の発現は、休眠期にあるがん幹細胞の指標になることが示された。

用語解説

注1) 上皮間葉転換(EMT)

上皮細胞は互いに接着し、細胞の極性を保ったまま規則正しく整列している。しかし時に、上皮細胞が細胞同士の接着能や極性を失い、間葉系細胞のような性質を獲得することがある。その変化を上皮間葉転換(Epithelial-mesenchymal transition; EMT)と呼び、がん細胞の浸潤や転移に関わることが知られている。

注2) スフェア

浮遊培養条件でがん細胞を培養し、できた細胞塊のこと。スフェア形成能は、足場非依存性増殖能を反映するとされている。足場非依存性増殖能とは、がん細胞に特徴的な性質のひとつであり、付着性細胞でもがん化すると一定の条件で足場が無くなくても増殖し続けることができるようになる能力のことを指す。

注3) hemITAM

hemi immunoreceptor tyrosine-based activation motif の略。ITAMは様々な免疫受容体を持っている配列で、その中に含まれるチロシン残基がリン酸化されることで、シグナルを細胞内に伝えるとされている。

参考文献

Okita Y, Kimura M, Xie R, Chen C, Shen LT, Kojima Y, Suzuki H, Muratani M, Saitoh M, Semba K, Heldin CH, Kato M. The transcription factor MAFK induces EMT and malignant progression of triple-negative breast cancer cells through its target GPNMB. *Sci. Signal.* 10(474): eaak9397 (2017)

掲載論文

【題名】 Glycoprotein nmb is exposed on the surface of dormant breast cancer cells and induces stem cell-like properties

(Glycoprotein nmb は休眠期乳がん細胞の表面に出現し、幹細胞様の性質を誘導する)

【著者名】 Chen Chen、沖田結花里、渡邊幸秀、阿部史枝、Muhammad Ali Fikry、市川優矛、鈴木裕之、渋谷彰、加藤光保

【掲載誌】 *Cancer Research*

DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0599

問い合わせ先

沖田 結花里(おきた ゆかり)

筑波大学 医学医療系 (実験病理学研究室)助教

〒305-8572 茨城県つくば市天王台 1-1-1

加藤 光保(かとう みつやす)

筑波大学 医学医療系 (実験病理学研究室)教授

〒305-8572 茨城県つくば市天王台 1-1-1