

京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書

平成29年10月24日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会 長 辻 井 昭 雄 様

所属部局・研究科 医学部附属病院 がん薬物治療科

職 名・学 年 医 員

氏 名 菊 池 理

助 成 の 種 類	平成28年度 ・ 在外研究長期助成	
研 究 課 題 名	食道がん幹細胞を標的とする新規治療法開発に関する研究	
受 入 機 関	ハーバード大学医学大学院 Dana-Farber Cancer Institute	
渡 航 期 間	平成28年10月1日 ～ 留学継続中 (助成対象期間:平成28年10月1日～平成29年9月30日)	
成 果 の 概 要	タイトルは「成果の概要／報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有()	
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	3,000,000円
	使用した助成金額	3,000,000円
	返納すべき助成金額	0円
	助成金の使途内訳	交通費(航空券、バス、地下鉄):25万円
		滞在費用(家賃、宿泊費):275万円
当財団の助成について	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) ボストンは研究環境に大変恵まれた街ですが、米国の中でもとりわけ滞在費用が高額な街の一つでした。貴財団からの多大なご支援のおかげで留学が叶いましたこと、深謝申し上げます。	

成果の概要／菊池 理

私は 2016 年 10 月よりハーバード大学医学大学院附属ダナファーバー癌研究所 (Dana-Farber Cancer Institute: DFCI) の腫瘍内科部門に所属し、Dr. Adam Bass のもとで Research fellow として研究に従事している。留学先の Dr. Adam Bass 研究室はダナファーバー癌研究所およびブロード研究所 (Broad Institute of MIT and Harvard) の 2 か所の研究室で、連携して食道癌・胃癌の遺伝子変異に関する基礎研究を行っている。

癌ゲノムプロジェクト (The Cancer Genome Atlas : TCGA) は大規模ゲノム塩基配列解析を通じて癌の分子的機序を解明することを目的に 2005 年に米国立がん研究所 (NCI) とヒトゲノム研究所 (NHGRI) 主導で開始された包括的プロジェクトであるが、Dr. Adam Bass は世界中の多くの研究者の協力で実現された TCGA プロジェクトの食道癌・胃癌部門の筆頭研究者である。Bass 研究室ではこの TCGA プロジェクトの大規模データ解析から得られた知見に基づき、食道癌・胃癌で高頻度にみられる体細胞変異・コピー数変化について機能解析を行い、それらに対する分子標的治療法の開発を細胞や遺伝子改変マウスを用いて精力的に行っている。

【研究成果】

がんは均一な細胞集団ではなく、「自己複製能を有するがん幹細胞と、そこから分化・派生した細胞がヘテロに集合し形成されたものである」という、Cancer stem cell の概念が提唱されている。これまでの抗がん剤は盛んに増殖する細胞を標的として細胞傷害を誘導するため、がん幹細胞ではなくそこから分化した子孫の細胞に主に傷害をきたし、がんの根絶に至らない。今後のがん治療の進歩には、がん幹細胞を標的として治療戦略をたてることが必須である。

TCGA プロジェクトの大規模データ解析により、食道扁平上皮癌と食道腺癌は異なる遺伝子発現プロファイルを有することが示され、さらに食道扁平上皮癌の中で 3 つのサブグループに分けられることが示された。その中で最大のサブグループ ESCC1 (50/90 例、56%) は、酸化ストレスに関連する NRF2 経路の異常で特徴づけられ、さらに SOX2 遺伝子 (52%) 及び TP63 遺伝子 (58%) の高頻度の増幅が認められた。

SOX2 遺伝子は細胞の初期化に関連した遺伝子の一つで、ヒト体細胞を多能性幹細胞 (iPS 細胞) にリプログラミングする際に用いられる山中因子の 4 遺伝子の一つである。また SOX2 は肺及び食道において扁平上皮への分化に関与することが示されている。そのため、我々はこの SOX2 遺伝子の増幅に着目し、「SOX2 遺伝子の高発現が扁平上皮細胞の cancer stem cell としての形質獲得に関連しうる」と仮説を立てて研究を行った。

食道扁平上皮に SOX2 を強制発現させるマウスモデルを作成することとし、Ubi-CreER マウスと Lox-Stop-Lox-SOX2 マウスを交配させて Ubi^{CreER} Rosa26^{LSL-Sox2} マウスを作成した。このマウスに Tamoxifen を投与して 8 か月後に食道を組織学的に評価したところ食道扁平上皮の癌化が認められ、SOX2 の過剰発現が食道扁平上皮癌の発癌に関与することが示唆された。

SOX2 過剰発現がどのようなメカニズムで発癌させるのかを詳細に検討するため、食道扁平上皮由来の 3 次元オルガノイド培養を行うこととした。SOX2 過剰発現マウス及びコントロール

マウスの食道から扁平上皮を剥離し、コラゲナーゼ処理の後マトリゲルと混和してプレートに播種し、3次元での培養が可能となった。現在はこの3次元培養モデルを用いて発癌機序の機能解析を *in vitro* で進行中である。また、SOX2 過剰発現の発癌メカニズムの解明とともに SOX2 を標的とした分子標的治療を目指して RNAseq や CRISPR スクリーニング等を行う予定である。

【謝辞】

京都大学教育研究振興財団の多大なご支援により本研究を立ち上げて素晴らしい環境で研究に集中することができ、心から御礼申し上げます。ありがとうございました。