

-千里ライフサイエンス新適塾-
「難病への挑戦」第36回会合

「がん幹細胞と そのニッチの制御機構」

講師 後藤 典子 (ごとう のりこ)
金沢大学がん進展制御研究所
分子病態研究分野 教授

日時 2018年11月14日(水) 18:00~20:00

場所 千里ライフサイエンスセンタービル
講演会 801-802号室 (18:00~19:00)
懇親会 6階 千里ルームB (19:00~20:00)

講演・懇親会ともに参加費無料

コーディネーター

菊池 章(大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学 教授)

山下 俊英(大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授)

主催:公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団
〒 560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号
千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail: dsp@senri-life.or.jp Tel: 06-6873-2001

<http://www.senri-life.or.jp>

【要 旨】

がん幹細胞とそのニッチの制御機構

後藤 典子

がんは日本人の死因第一位、世界的にみたがん種による死亡数では、肺がんは男女ともに第一位、乳がんは女性の第二位である。近年、分子標的薬を含む抗がん剤の開発が進み、多くのがんは一旦縮小させることが可能になった。しかし、数年後に再発が起こって薬剤耐性となり不幸な転帰をとる症例が多いため、がんによる死亡数は増加の一途をたどっている。一方、がんにも幹細胞に似た性質をもつ細胞が存在し、これがリザーバーのようにがん組織全体を作り出しているのではないかとする「がん幹細胞説」が唱えられてから20年近くたった。現在ではがん組織はがん幹細胞と、その娘細胞が分化増殖したがん細胞からなる不均一な細胞集団からなることが、広く受け入れつつある。がん幹細胞は、従来型の抗がん剤や放射線治療に耐性であるため、治療後も組織内に残存し、再発の温床になると考えられている。再発を予防する、さらには再発した治療抵抗性のがんを治療するためには、がん幹細胞がどのように維持されるのか、正常の組織幹細胞を支持する微小環境であるニッチが、がんになるとどのように変容しているのかを解明することが重要である。

私は長年、増殖因子によるシグナル伝達の分子メカニズムを研究してきた。ニッチの構成成分にもなっているがん細胞や、がん間質細胞内で、増殖因子のシグナルが活性化することに注目して解析した結果、多くのサイトカインやケモカインなどの細胞外因子が、ニッチとがん幹細胞の相互作用を介し、「がん幹細胞性維持シグナル」として働いていることを明らかにしてきた。がん幹細胞性維持シグナルのいくつかの鍵分子は、がん根治を目指せる分子標的となりえる。また、ヒト乳がんの手術検体よりがん細胞を培養し、がん幹細胞を濃縮できるスフェロイド培養、それを免疫不全マウスに移植した **patient-derived xenograft (PDX)**モデル、さらにはマウスモデルの構築も行ってきた。これらのモデルは、基礎研究のみならず分子標的候補の評価に有用である。昨年より「がん三次元培養研究会」を立ち上げ、培養技術を普及して、トランスレーショナルリサーチに貢献することを目指している。

【講師略歴】

1. 学歴・職歴

- 1989年 金沢大学医学部卒業・医師免許取得
1993年 東京大学大学院医学系研究科博士課程（内科系臨床医学）修了
医学博士
1993年 東京大学医科学研究所助手（細胞遺伝学分野）
1998年 ニューヨーク大学医学部 Department of Pharmacology, Visiting scientist
2002年 東京大学医科学研究所講師（腫瘍抑制分野）
2005年 東京大学医科学研究所助教授（腫瘍抑制分野）
2007年 東京大学医科学研究所特任准教授（独立）
2013年 金沢大学がん進展制御研究所教授（分子病態研究分野）現在に至る

2. 受賞歴

- 2003年 ヒューマンフロンティア財団（HFSP）Long Term Fellowship

3. 学会などにおける活動

- 日本癌学会・評議員、日本分子標的治療学会・評議員、日本分子生物学会、
日本分子腫瘍マーカー研究会・世話人、日本サイトメトリー学会・監事、
日本発生生物学会、日本内科学会、
American Association for Cancer Research (AACR)、
金沢大学十全医学会・評議員、がんと代謝研究会・実行委員、
がん三次元培養研究会・幹事、Cancer Science (Associate Editor)、 Scientific Reports (Editor)

【主要論文】

1. Nishimura T, Nakata A, Chen X, Nishi K, Meguro-Horike M, Sasaki S, Kita K, Horike S-I, Saitoh K, Kato K, Igarashi K, Murayama T, Kohno S, Takahashi C, Mukaida N, Yano S, Soga T, Tojo A, Gotoh N.: Cancer stem-like properties and gefitinib-resistance are dependent on purine synthetic metabolism mediated by the mitochondrial enzyme MTHFD2. *Oncogene*, in press.
2. Yamamoto M, Sakane K, Tominaga K, Gotoh N, Niwa T, Kikuchi Y, Tada K, Goshima N, Semba K, Inoue J-I.: Intratumoral bidirectional transitions between epithelial and mesenchymal cells in triple-negative breast cancer. *Cancer Sci*, 108, 1210-1222: 2017.
3. Kitajima S, Yoshida A, Kohno S, Suzuki S, Nagatani N, Li F, Nishimoto Y, Sasaki N, Muranaka H, Wan Y, Thai T, Okahashi N, Matsuda F, Shimizu H, Nishiuchi T, Suzuki Y, Tominaga K, Gotoh N, Suzuki M, Ewen M, Barbie D, Hirose O, Tanaka T, Takahashi C.: The RB-IL-6 axis controls self-renewal and endocrine therapy resistance by fine-tuning mitochondrial activity. *Oncogene*, 26. 5145-5157, 2017.

4. Sasahara A, Tominga K, Nishimura T, Yano M, Kiyokawa E, Noguchi Miki, Noguchi Masakuni, Kanauchi H, Ogawa T, Minato H, Tada K, Seto Y, Tojo A, Gotoh N.: An autocrine/paracrine circuit of growth differentiation factor (GDF) 15 has a role for maintenance of breast cancer stem-like cells. *Oncotarget*, 8, 24869-24881, 2017.
5. Tominaga K, Shimamura T, Kimura N, Murayama T, Matsubara D, Kanauchi H, Niida A, Shimizu S, Nishioka K, Tsuji E, Yano M, Sugano S, Shimono Y, Ishii H, Saya H, Mori M, Akashi K, Tada K, Ogawa T, Tojo A, Miyano S, Gotoh N.: Addiction to the IGF2-ID1-IGF2 circuit for maintenance of the breast cancer stem-like cells. *Oncogene*, 36, 1276-1286, 2017.
6. Murayama T, Nakaoku T, Enari T, Nishimura T, Tominaga K, Nakata A, Tojo A, Sugano S, Kohno T, Gotoh N.: Oncogenic fusion gene CD74-NRG1 confers cancer stem cell-like properties in lung cancer through a IGF2 autocrine/paracrine circuit, *Cancer Res*, 76, 974-983, 2016.
7. Nakata A, Yoshida R, Yamaguchi R, Yamauchi M, Tamada Y, Fujita A, Shimamura T, Imoto S, Higuchi T, Nomura M, Kimura T, Nokihara H, Higashiyama K, Kondoh K, Nishihara H, Tojo A, Yano S, Miyano S, Gotoh N.: Elevated beta-catenin pathway as a novel target for patients with resistance to EGF receptor targeting drugs. *Sci Rep*, 5, 13076, 2015.
8. Hinorara K, Kobayashi S, Kanauchi H, Shimizu S, Nishioka K, Tsuji E, Tada K, Umezawa K, Mori M, Ogawa T, Inoue J, Tojo A. & Gotoh N.: ErbB/NF- κ B signaling controls mammosphere formation in human breast cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 109, 6584-6589, 2012.
9. Yamamoto, S., Yoshino, I., Shimazaki, T., Murohashi, M., Hevner, R. F., Lax, I., Okano, H., Shibuya, M., Schlessinger, J. and Gotoh, N.: Essential role of Shp2-binding sites on the docking protein FRS2 for mammalian corticogenesis and for FGF2-dependent proliferation of cultured neural progenitor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 102, 15983-15988, 2005.
10. Gotoh, N., Ito, M., Yamamoto, S., Yoshino, I., Song, N., Wang, Y., Lax, I., Schlessinger, J., Shibuya, M. & Lang, R. A.: Tyrosine phosphorylation sites on FRS2 responsible for Shp2 recruitment are critical for induction of lens and retina. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101, 17144-17149, 2004.
11. Gotoh, N., Tojo, A. & Shibuya, M.: A novel pathway from phosphorylation of tyrosine residues 239/240 of Shc, contributing to suppress apoptosis by IL-3. *EMBO J.*, 15, 6197-6204, 1996.
12. Gotoh, N., Tojo, A., Muroya, K., Hashimoto, Y., Hattori, S., Nakamura, S., Takenawa, T., Yazaki, Y. & Shibuya, M.: Epidermal growth factor-receptor mutant lacking the autophosphorylation sites induces phosphorylation of Shc protein and Shc-Grb2/ASH association and retains mitogenic activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 167-171, 1994.

◇ 著作権法に基づき、講演の映像・音声、ならびに講演要旨は、ブログ・SNS への掲載等へ、複製または転用するなど、二次利用することを禁じます。