課題番号: **LS119** 助成額: 172百万円

ライフ・イノベーション

## 組織幹細胞の次世代イメージングを通した治療標的膜蛋白質の同定と新しいがん治療法の開発

上野 博夫 関西医科大学医学部 教授

## 生物・医学系

平成23年2月10日 ~平成26年3月31日

## 専門分野

幹細胞生物学実 験病理学 キーワード

幹細胞/分子標的療法

## WEBページ

http://www3.kmu.ac.jp/pathol1



近年一部の悪性腫瘍に対する分子標的療法が 目覚ましい成果を挙げているが、悪性腫瘍全体か らすると、まだごく一部に留まる。がん幹細胞の膜 分子を標的にした治療法が期待されているがほと んど実用化されていない一方、関節リウマチに対 する生物学製剤(TNF, IL6受容体に対する可溶 化阻害蛋白質療法)が成果を挙げていた。



申請者が開発してきた多色細胞系譜解析にて 成体幹細胞を同定し、遺伝子発現解析を行い成 体幹細胞の性格付けを行う。がんモデルマウスを 用いて成体幹細胞とがん幹細胞活性を有する 細胞の遺伝子発現解析より治療候補膜蛋白質 に対する可溶化阻害蛋白質を設計し、その抗腫 瘍効果を検定する。



代表論文: Nature Cell Biology, 15, 511-518, (2013) 特許出願: 2013-118652 「食道上皮幹細胞の単離方法」、2013-118649 「舌上皮幹細胞の単離方法」

受賞:日本医師会医学研究奨励賞受賞(2013年)、持田助成財団30周年特別研究助成金(2013年)、日本病理学会学術研究賞(2014年)

新聞:朝日新聞朝刊「舌幹細胞の論文について」(2013年6月6日)

一般雑誌:BIO GARAGE vol.18 研究紹介(2013年10月)、細胞工学2014 V33,1,7,(2014年1月)、市立札幌病院広報誌創刊号2,(2013年6月)



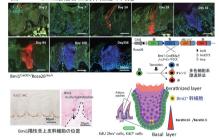
成

多色細胞系譜追跡法を用いて幹細胞の性質に基づいた成体幹細胞のスクリーニングを行い、これまで 未同定であった五上皮幹細胞、食道上皮幹細胞などを同定した(図1)。

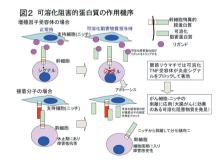
また見つかった成体幹細胞の3次元マトリゲル培養法を確立した。 舌上皮、食道上皮ともに球状のオルガノイドを形成、最外層に幹細胞が存在し中心に向かってケラチン化上皮層を形成しているという新しい性質を有したオルガノイド培養法を確立した。

さらに化学発がんの系を用いて舌、および食道上皮に悪性腫瘍を発生させ、これらの組織においてがん 幹細胞活性を有した細胞が存在することを証明した。またいくつかの候補分子に対して可溶化阻害膜蛋 白質を設計し、アデノウィルスを用いて in vivo にて高発現させ腸上皮腫瘍に対する抗腫瘍効果を証明している(図2)。 現在舌上皮、食道上皮組織由来悪性腫瘍に対する効果を解析中である。

図1 Bmi1陽性舌上皮幹細胞の同定



Bmi1 陽性舌上皮幹細胞の同定



可溶化阻害蛋白質によるがん細胞ーニッチ剥離療法



今回同定した舌上皮幹細胞、食道上皮幹細胞の解析を進めることで、これら由来の悪性腫瘍である舌、食道扁平上皮がんに対する分子標的療法の開発が期待できる。また、今

回の方法論は他臓器の成体幹細胞および がん幹細胞に対する治療法開発に応用でき る。