OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	肝がんにおけるがん幹細胞マーカーの同定と解析
Author(s)	鈴木, 淳史
Citation	癌と人. 2010, 37, p. 37-38
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23563
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

肝がんにおけるがん幹細胞マーカーの同定と解析

鈴 木 淳 史*

再生医療の切り札として注目を集めている幹細胞には，からだのすべての細胞を生み出す能力をもった多能性幹細胞（ES細胞など）と，我々の組織中に存在し，その修復や再生を担う組織幹細胞があります。近年の幹細胞研究の進展に伴い，最近では，これまで全く不明であった組織幹細胞と腫瘍形成の関係が注目されるようになってきました。腫瘍組織そのものや腫瘍由来細胞株では，細胞集団中の一部の細胞にのみ腫瘍形成能が備わっているといった実験結果が示されており，幹細胞様の特殊な細胞が混在すると考えられています。このような，いわゆる「がん幹細胞」の存在が脚光を浴びつつありますが，これらがん幹細胞の同定や発がんに与える影響の解析は始まったばかりであり，とりわけ，固形臓器に対する研究速度は非常に遅いのが現状です。それは，固形臓器の腫瘍組織中に含まれるがん幹細胞を他の細胞と見分ける方法が確立されていないからといえます。

固形臓器のひとつである肝臓は，再生能力が高い特殊な臓器である一方，肝炎ウイルスの影響などによる再生不全から肝がんへと進展してしまうことも多いです。そのため，肝臓の再生や発がんと肝臓の組織幹細胞（肝幹細胞）の密接な関係が疑われます。しかしながら，これまで，肝幹細胞に関する実験的検討は進んでおらず，その存在は不明確でありました。それは，肝臓が複数種の細胞によって構成され，さらに多くの血球細胞を含む複雑な構造体であるために，数が少なく，形態による識別が困難な肝幹細胞に的を絞った研究を行うことが難しかったからといえます。そこで我々は，肝幹細胞を他の細胞から選別する手法として，細胞表面抗原を抗体で染色した細胞を生きたまま回収可能な装置であるフローサイトメトリー（fluorescence activated cell sorting: FACS）を利用し，回収された細胞の性状をクローナルな解析系にて調べました。その結果，高い増殖能，多分化能，自己複製能，肝組織再構築能といった肝幹細胞の特性をすべて満たし，マウス胎仔肝臓細胞の10万個にわずか6個しか存在しない肝幹細胞が c-Met^{+} CD49f$^{+/low}$ c-Kit^{-} CD45^{-} TER119^{-} 細胞画分中に極めて限定して含まれることを突き止め，その同定と特異的分離・回収に成功しました。また，最近では，T-box転写因子のひとつであるTbx3が，肝幹細胞で特異的に発現していることを見出しました。そして，Tbx3ノックアウトマウスの解析から，Tbx3は，細胞周期抑制因子として知られる $p19^{ARF}$ の抑制を介して肝幹細胞の増殖と分化を制御することにより，肝臓の発生を進める上で必須の役割を担っていることが明らかとなりました。

Tbx3は肝幹細胞の増殖が盛んな発生初期で強く発現し，肝発生の進行と共に発現が減少/停止します。しかしながら，肝がんのモデルマウスではTbx3の発現が再び上昇し，がん細胞の増殖を活性化します。また，Tbx3の発現が高いヒトの肝がんでは，Tbx3の発現が低い肝がんに比べ，進行がんの割合や転移・再発の頻度が高く，生存率も低いことが報告されています。これらの結果は，Tbx3陽性のがん細胞が増殖や生存に関して特殊な能力を有することを示唆しています。そこで我々では，肝がんに含まれるTbx3陽性細胞の特性を解明することで，正常発生期の肝幹細胞と同様に，Tbx3の発現が肝がん幹細胞の性質を規定する分子マーカーになりうるか否かを明らかにしたいと考えています。これまでの解析では，肝幹細胞にTbx3遺伝子を導入することにより，Tbx3を過剰発現させた肝幹細胞は腫瘍細胞の性質を獲

得し，未分化細胞のまま異常増殖することが判明しました。また，肝がんに含まれるTbx3陽性細胞を直接分離して解析すべく，Tbx3陽性細胞が緑色蛍光タンパク質（eGFP）を発現する遺伝子改変マウスの作製を行いました。現在，キメラマウスが無事作製されつつあるため，今後は，肝がんのモデルマウスとの交配を進め，形成される肝がんの組織中に含まれるTbx3陽性細胞の同定と分離，そして，その機能解析を進めていく予定です。今後の研究で，Tbx3が肝がん幹細胞に特異的に発現し，かつ，機能的に肝がん幹細胞の増殖制御の中心を担う分子であることが判明すれば，肝がん幹細胞を他の細胞と識別するための分子マーカーを世界に先駆けて同定でき，また，Tbx3を標的とした肝がんに対する革新的な治療法の開発にも貢献できると考えています。

最後になりますが，本研究を遂行するにあたり，大阪癌研究会より助成を賜りましたことを心より感謝申し上げるとともに，貴研究会の益々のご発展を祈念申し上げます。

＊九州大学　生体防御医学研究所
器官発生再生学分野
平成20年度一般学術研究助成金交付者