

# 第67回 生体制御学セミナー

埼玉県立がんセンター・埼玉大学生体制御学コース交流セミナー

## 神経芽腫のがん幹細胞性を制御する遺伝子の探索

竹信 尚典 博士

埼玉県立がんセンター・臨床腫瘍研究所

日時:2016年11月 4日(金)16:20~17:20

場所:理学部2号館8番教室

### 要旨

進行がんの多くは完全な切除が困難であり、抗癌剤などの治療に対しても抵抗性を獲得し、治療後に一時的な縮小が見られても、再発し転移を起こすという特徴を持つ。近年これらの現象に、がん幹細胞が関わっているという論文が多数報告された。しかしながら小児悪性固形腫瘍である神経芽腫をはじめ、多くのがん、特に固形がんにおいては、がん幹細胞とそのマーカーは同定されていない。我々は神経芽腫において、幹細胞マーカーである CD133 が悪性化に関わっていることを報告し(Takenobu 他、ONCOGENE, 2011)、また CD133 のシグナル伝達機構を報告した(Shimozato 他、ONCOGENE, 2015)。さらに、がん幹細胞を濃縮するスフェア培養法において、CD133 の発現が増加することを見出した。そこで、神経芽腫スフェア特異的な CD133 の転写メカニズムを明らかにするため、スフェア特異的なプロモーター領域の解析を行った。CD133 には 5 つのプロモーター領域が存在していることから、スフェア形成時に用いられるプロモーターを検討した。その結果、複数の神経芽腫細胞スフェアのいずれにおいても、開始コドンの 8kb 上流のプロモーターP1 の下流から転写量が選択的に上昇していることが明らかとなった。次にプロモーターP1 の転写因子結合部位の解析から、スフェア特異的な転写因子 CDX1 を見出した。CDX1 は CD133 だけでなく、OCT4, NANOG といった、幹細胞性に関与する複数の遺伝子の発現も制御していることが明らかとなった。さらに CDX1 は神経芽腫のスフェア形成能を上昇させること、予後不良の神経芽腫で高発現すること、造腫瘍能を促進することなどから神経芽腫のがん幹細胞において重要な役割を持つことが予想された。これらのことから、神経芽腫のスフェア特異的遺伝子およびシグナル経路が神経芽腫幹細胞の維持と悪性化に関わっていると考えられる。

問い合わせ先:足立明人(内)4355

akihito@mail.saitama-u.ac.jp