

(様式 1-1)

提出日：2023 年 5 月 12 日

2022 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名 (下記より該当事業名を選択し、ほかは削除して下さい。)

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名： 岸本幸治

所属機関名・部局名・職名： 徳島大学・大学院社会産業理工学研究部 生物資源産業学域・准教授

(3) 研究課題名 (申請時に記載したものと同一課題名を記入して下さい。)

飢餓環境でがん幹細胞が生残優位性を発揮する分子機構の解明と鍵分子の同定

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：高尾敏文 (研究室名：機能・発現プロテオミクス研究室)

(5) 研究成果の概要 (公開)

*背景および目的、方法と結果、について、公開して差し支えない範囲で 1 ページ以内で記載。

【背景および目的】

腫瘍幹細胞(tumor initiating cell: TIC)は腫瘍内の低栄養・低酸素環境で抗がん剤耐性を高めながら長期に渡って生残し、突如、休眠から再発に転じる。故に TIC が生残機序活性を発現する機序を明らかにし、その標的手段を確立することは重要な課題である。申請者らは TIC がアミノ酸飢餓(amino acid deprivation: AD)下に生きた増殖性の高い悪性分化型腫瘍細胞(differentiated tumor cell: DTC)を取込み、この取込みが酸化ストレスによってさらに促進されることを既に見いだしているが、詳細な機序と意義は不明である。本研究はこの TIC の生細胞取込み活性が、低栄養・低酸素環境における生残活性に関与しているのではないかと仮定し、まず、AD 下に TIC が取込む細胞の性質とその活性機序において鍵となる制御分子を同定することを目的とした。CSC の飢餓克服機構の創薬への応用は、TIC に薬剤を選択的かつ能動的に取込ませ、副作用を低減する新規な薬剤取込み技術の確立につながる可能性がある。

【方法と結果】

腫瘍内の低栄養・低酸素環境には TIC よりもはるかに多くの栄養を摂取し、増殖する DTC が多く存在している。しかし、TIC は栄養飢餓に陥ることなく優位性を保って生残していることから、まず、TIC の DTC に対する取込み活性について検証した。悪性脳腫瘍細胞株 U87 細胞を球状化培養 (10 日間) によって、これを幹性の高い腫瘍幹細胞様細胞[低分化腫瘍細胞: low(L)-DTC]とし、L-DTC の DTC に対する取込み活性を検証した。L-DTC は DTC に対して高い活性を示し、この活性は低酸素-再酸素化や AD の腫瘍内環境ストレスモデルによって活性化されることがわかった。現在、細胞ストレス下におけるこの活性の分子学的機序の解明と阻害による TIC の生存活性の変化について検証を進めている。