

SKIP SEMINAR #2

# がん幹細胞を標的とした 新たながん治療戦略

慶應義塾大学医学部  
先端医科学研究所 遺伝子制御研究部門  
佐谷 秀行

## がん幹細胞の成立機構(1)

組織幹細胞に強力な形質転換能力を持つ遺伝子の変異が生じる

正常組織幹細胞 → がん幹細胞

## がん幹細胞の成立機構(2)

慢性炎症

マクロファージ  
線維芽細胞  
増殖因子  
サイトカイン  
↓  
組織修復シグナル

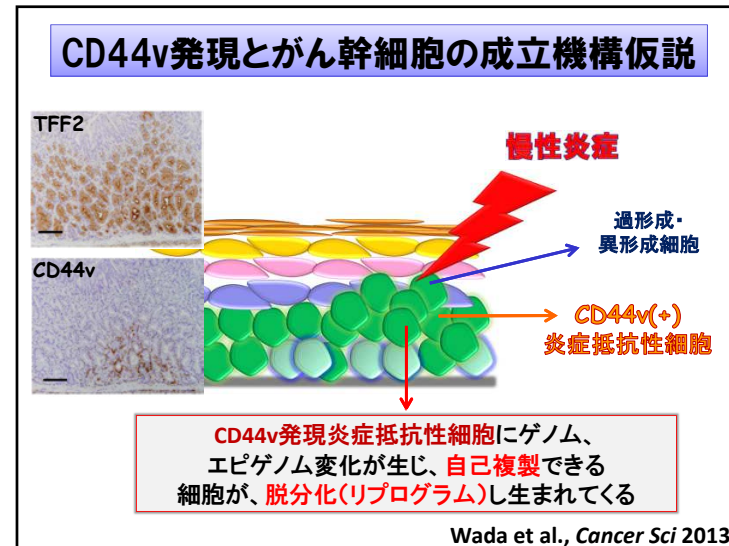
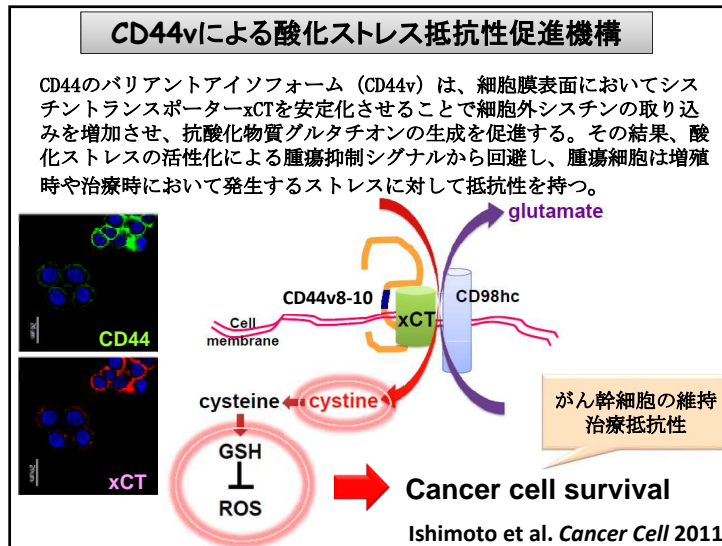
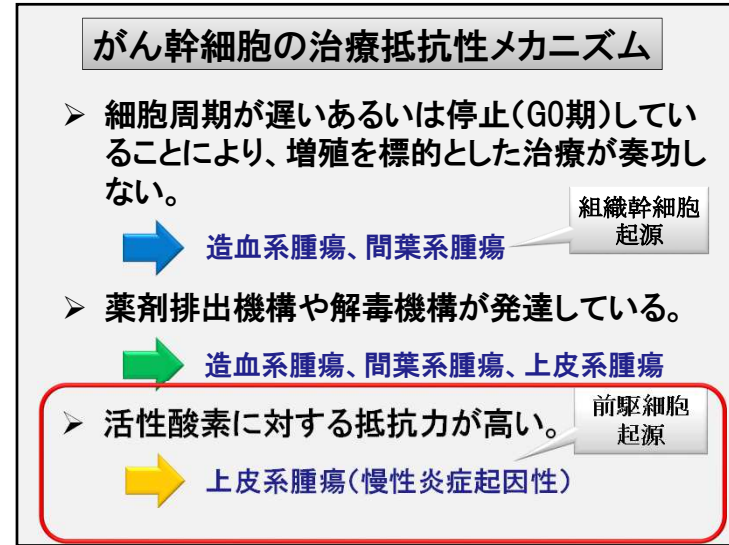
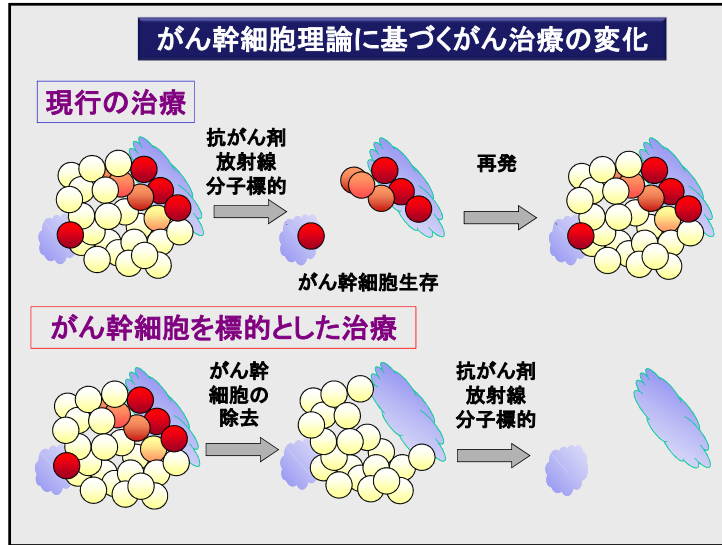
前駆細胞や分化過程にある細胞に様々なゲノム、エピゲノム変化が生じる中から、自己複製できる細胞が、脱分化(リプログラム)生まれてくる

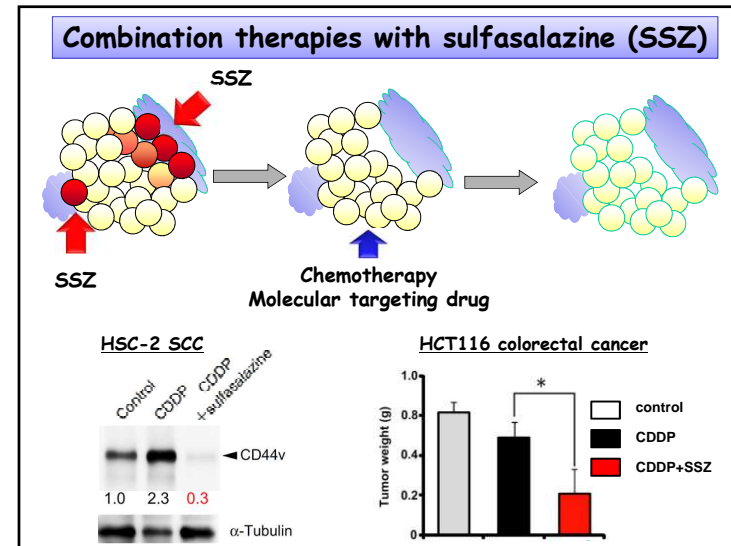
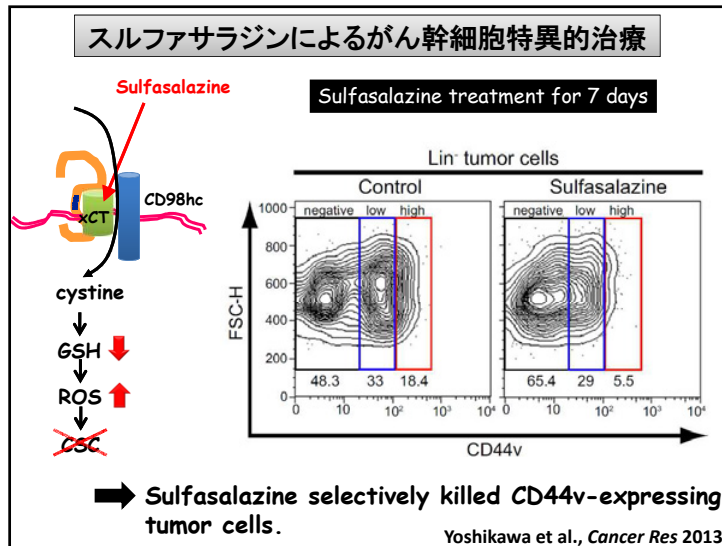
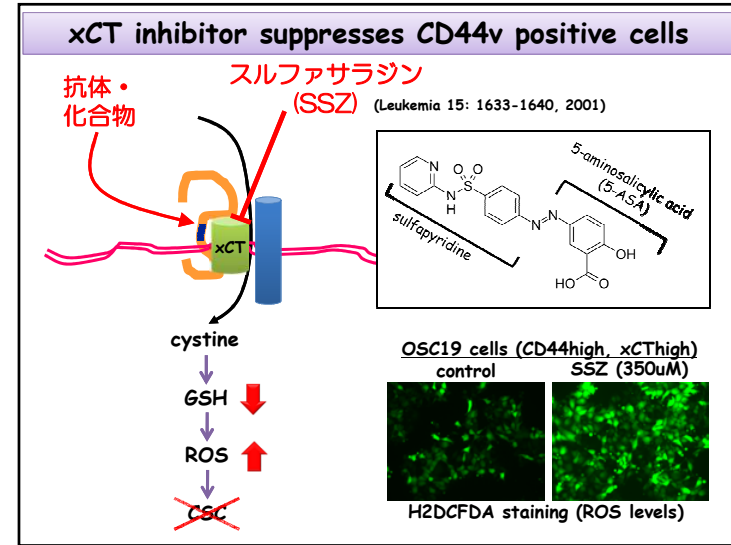
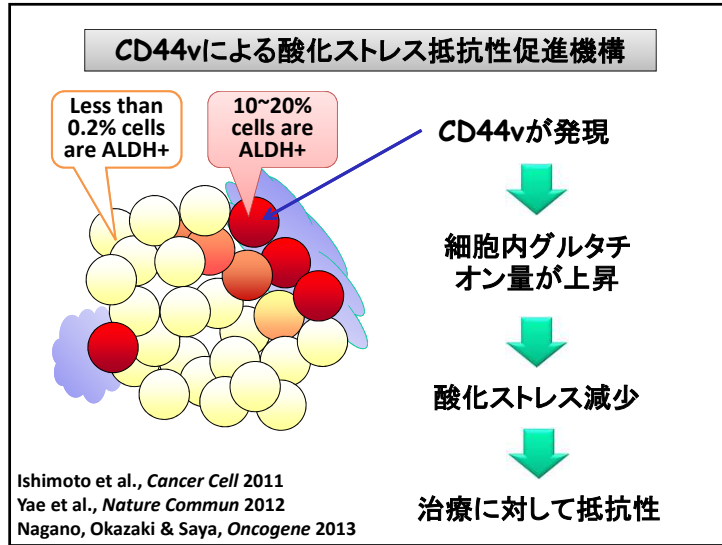
## がん幹細胞を起源としたがんの発生

がん幹細胞は様々なストレスに対して抵抗性が高い

自己複製したがん幹細胞

非がん幹細胞





### がん幹細胞標的治療の課題

- 腫瘍組織の一部の細胞(がん幹細胞)のみを抑制するだけでは、**腫瘍全体の縮小を早期に見ることはできない。**
- がん幹細胞への効果を得るためには、**それ以外のがん細胞に有効な治療と併用する必要がある。**
- バイオマーカーを生検サンプル、免疫染色に頼る難しさ(**患者への負担、腫瘍組織の不均一性**)。
  - ➡ **リキッドバイオプシーの開発**
- がん幹細胞標的治療は、寛解後の**維持療法**としての価値が高い。

### 文部科学省平成26年度 橋渡し研究 加速ネットワークプログラム

癌幹細胞を標的とした進行非扁平上皮非小細胞肺癌における  
シスプラチン+ペメトレキセド+スルファサラジン併用療法の  
第I相試験(医師主導治験)

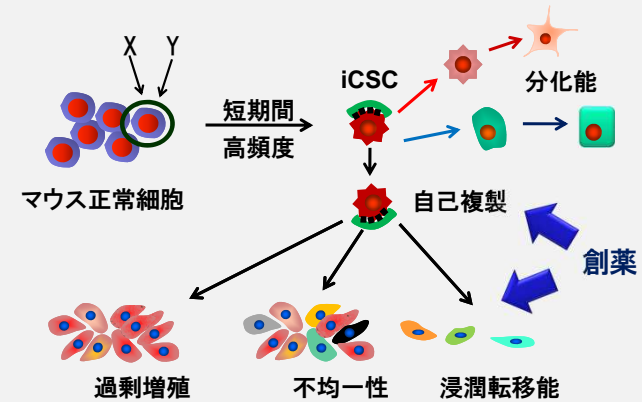
拠点名: 国立大学法人 九州大学 (代表者名: 中西洋一)

研究代表者	佐谷秀行	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所
研究分担者	永野 修	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所
分担機関 研究代表者	岡本 勇	九州大学病院 ARO次世代医療センター
プロジェクト マネージャー	大坪 孝平	九州大学病院 呼吸器科
拠点担当者	戸高 浩司	九州大学病院 ARO次世代医療センター

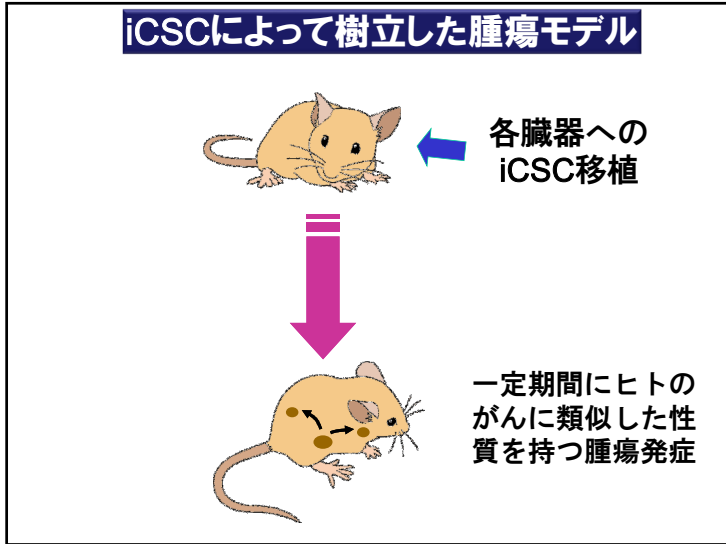
### がん幹細胞の概念が導入されたことで

- ①がんの発生、再発、転移の機構に関する理解が進んだ。
- ②治療標的に対する考え方が変わった。
- ③ヒトのがん組織に近いモデル動物を複製することが可能となり、より実臨床に近い動物実験を行えるようになった。

### 人工がん幹細胞 (induced cancer stem cell: iCSC)



Sugihara & Saya, *Int J Cancer* 2012



iCSCによって樹立した腫瘍モデル			
iCSC	起源細胞	導入遺伝子	類似組織型 (publications)
白血病	野生型マウス 造血幹細胞/前駆細胞	•N-myc •c-myc	•Pre-B LBL •Pre-B LBL <i>Oncogene</i> (2011)
骨肉腫	INK4a/Arf KOマウス 間葉系幹細胞/ 骨軟骨前駆細胞	•c-myc	•Osteosarcoma <i>Oncogene</i> (2010)
脳腫瘍	INK4a/Arf KO マウス神経 幹細胞/前駆細胞	•RasV12 •c-myc	•Glioblastoma •PNET <i>Neoplasia</i> (2011)
乳がん	INK4a/Arf KO マウス 乳腺幹細胞	•RasV12	•Basal type <i>Oncogene</i> (2013)
卵巣がん	野生型マウス 卵巣上皮細胞	•p53siRNA+RasV12 +c-myc	•Serous adeno- carcinoma <i>Carcinogenesis</i> (2011)
悪性黒色腫	INK4a/Arf KOマウス メラノサイト幹細胞/前駆細胞	•c-myc+RasV12 •c-myc+BRafV600E	•Melanoma •Melanoma
絨毛上皮がん	ヒトSV40不死化 トロフォプラスト細胞	•RasV12	•Choriocarcinoma <i>Am J Pathol</i> (2011)

