

研究報告書
2019年度：A課題

2021年 4月 30日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 宮城県立がんセンター研究所

住 所 宮城県名取市愛島塩手字野田山 47-1

研究者氏名 玉井恵一



(研究課題)

胆管癌における、静止期がん幹細胞に誘導する分子機構の解明

2020年 1月24日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

1. 目的

胆管癌は、現在においても根治は困難であり、新たな治療手段が望まれている。近年、がん組織のヘテロな構成要素の中には、治療抵抗性を有するがん幹細胞（CSC）集団が存在するとされている。本研究では、胆管癌におけるCSCを同定し、その維持機構を明らかにすることを目的とした。

2. 方法

私たちは既にCD274が胆管癌幹細胞を維持するために重要な分子であることを報告している（Tamai, et al. Cancer Science 2014）。このCD274ノックダウンによって変動する遺伝子をCSC関連遺伝子候補として、CSCの重要な形質である免疫不全マウスでの造腫瘍能を指標として、スクリーニングを行った。

3. 結果

siRNAによる造腫瘍能の変化を検討した結果、複数の候補遺伝子の中から、BEX2遺伝子をノックダウンすると造腫瘍能が著明に減少することが判明した。詳細な解析の結果、BEX2はミトコンドリアタンパクTUFMを介してミトコンドリア機能を抑制することで、胆管癌を静止期に誘導する機能があった。BEX2をノックダウンするとゲムシタビンの感受性が向上した¹⁾。

この結果を受けて、BEX2分解を促進する薬剤のスクリーニングを行った。9600種の化合物ライブラリからスクリーニングした結果、1つの薬剤が、BEX2タンパクを減少させ、静止期を減少させ、ゲムシタビン感受性を上昇させることがわかった²⁾。

4. 考察

私たちは胆管癌におけるCSC関連遺伝子BEX2を同定し、さらにBEX2を介して治療感受性を向上させる薬剤を同定した。今後はこれらの詳細なメカニズムを検討すると共に、他癌種での応用も視野に入れ、がん幹細胞標的治療を実現させていく。

5. 発表論文

- 1) S. Saijoh, M. Nakamura-Shima, R. Shibuya-Takahashi, R. Ito, A. Sugawara, T. Yamazaki, T. Imai, Y. Asada, K. Matsuura, W. Iwai, Y. Wakui, M. Abue, S. Kawamura, Y. Katayose, H. Fujimori, M. Mochizuki, J. Yasuda, K. Yamaguchi, K. Sugamura, K. Satoh, Y. Katori, K. Tamai*, Discovery of a chemical compound that suppresses expression of BEX2, a dormant cancer stem cell-related protein, *Biochem Biophys Res Commun.* 537 (2021) 132–139.
- 2) K. Tamai*, M. Nakamura-Shima, R. Shibuya-Takahashi, S.-I. Kanno, A. Yasui, M. Mochizuki, W. Iwai, Y. Wakui, M. Abue, K. Yamamoto, K. Miura, M. Mizuma, M. Unno, S. Kawamura, I. Sato, J. Yasuda, K. Yamaguchi, K. Sugamura, K. Satoh, BEX2 suppresses mitochondrial activity and is required for dormant cancer stem cell maintenance in intrahepatic cholangiocarcinoma, *Scientific Reports.* 10 (2020) 21592.

(*Corresponding author)

6. 謝辞

これらの研究は公益財団法人がん研究振興財団がん研究助成の支援によって遂行できました。深く感謝申し上げます。