

脂質による乳癌幹細胞の新たな増殖メカニズムを解明 —癌幹細胞を標的とした新たな治療薬開発に期待—

平成 26 年 9 月 17 日

国立医薬品食品衛生研究所・薬理部

国立医薬品食品衛生研究所・薬理部の諫田室長らのグループは、乳癌幹細胞が生体内の重要な脂質であるスフィンゴシン 1 リン酸 (S1P) によって増殖する新たな機構を世界に先駆けて解明しました。

近年、癌の治療後に癌細胞が死滅したと思われる場合でも、ごく少数の「癌幹細胞」が残存すると、再びそこから癌細胞が作られて、再発、転移が起こることが明らかになってきました。癌幹細胞は、抗癌剤に対して抵抗性があり退治するのが困難であると考えられています。癌を根本的に治療するためには、癌幹細胞を直接たたく方法の開発が必要ですが、そのような医薬品はまだ開発されておりません。

本研究グループは、S1P が乳癌幹細胞の増殖を促進することを見出しました。そのメカニズムとして、細胞を未分化な状態に維持する Notch シグナルが関与することを明らかにしました。また、乳癌幹細胞を移植したマウスにおいて、S1P 受容体阻害薬の投与により腫瘍形成が大きく抑制されました。さらに、患者由来の乳癌幹細胞においても同様の機構が存在することを示しました。

今後は、乳癌幹細胞の S1P 受容体を抑制する新たな治療薬の開発が期待されます。

本研究成果は、英科学誌 Nature 姉妹誌のジャーナル『Nature Communications』 オンライン版に掲載されます。

◆ポイント

- 癌の再発、転移に関わる癌幹細胞は、S1P によって増殖が促進されることを明らかにしました。
- 癌幹細胞を移植したマウスは、S1P 受容体阻害剤の投与によって腫瘍形成が大きく抑制されました。
- 癌幹細胞の S1P 受容体を標的にして、新たな治療薬の開発が期待されます。

報道解禁は 9 月 19 日 (金) の予定 (オンライン版の掲載 3 日前まで確定できません)

◆背景

乳癌は、日本人女性の癌罹患の中でも最も多く、今後さらに増加すると推測されています。手術後、長い期間を経て再発、転移する 경우가少なくなく、癌の根治療法が期待されています。乳癌の再発、転移には、癌幹細胞が関与することが考えられていますが、どのようなメカニズムで増殖するのか分かっていませんでした。癌幹細胞は従来の化学療法が効きにくく治療後も残存するモデルが提唱されており、乳癌幹細胞に対する治療戦略が強く求められています。

◆効果

今回、本研究グループが特定した S1P 受容体 S1PR3 は、乳癌において「幹細胞の性質」を持つ細胞の増殖を促進する働きをしています。したがって、S1PR3 の作用を抑える医薬品や治療法が開発できれば、乳癌の根治療法につながる可能性があります。

◆今後の展開

本研究により、S1P が乳癌幹細胞の増殖の誘導に関与するメカニズムを解明しました。現在、他の癌についても同様のメカニズムがあるのか検討しています。将来的には、S1PR3 を抑制する、あるいは S1PR3 が Notch シグナルに作用するのを抑制する新たな医薬品を開発し、癌幹細胞を標的とした新たな治療法の確立への道を拓くことが期待されます。

◆論文

・著者

Naoya Hirata, Shigeru Yamada, Takuj Shoda, Masaaki Kurihara, Yuko Sekino, Yasunari Kanda* (* Corresponding Author)

(平田尚也、山田茂、正田卓司、栗原正明、関野裕子、諫田泰成)

・タイトル

Sphingosine-1-phosphate promotes expansion of cancer stem cells via S1PR3 by a ligand-independent Notch activation

(スフィンゴシン 1 リン酸はリガンド非依存的な Notch の活性化により癌幹細胞の増殖を促進する)

◆用語解説

1) スフィンゴシン 1 リン酸 (S1P)

血漿中に数百 nM の濃度で存在する脂質で、スフィンゴ脂質が代謝されて生成される。S1P は S1P 受容体を介して、細胞増殖や遊走、アクチン骨格形成など様々な細胞応答を引き起こす。

2) S1P 受容体

S1P と結合し、その情報を細胞内に伝えるタンパク質である。G タンパク質と共役して 7 回膜貫通型の構造をしており、S1PR1 から S1PR5 までの 5 種類が存在する。

3) Notch シグナル

発生過程や幹細胞における細胞運命決定を調節するシグナルである。

4) 受容体阻害薬

受容体に結合することにより、本来結合すべき生理活性物質と受容体の結合を阻害し、薬理応答を起こさない化合物。医薬品として重要なものが多い。

◆参考図

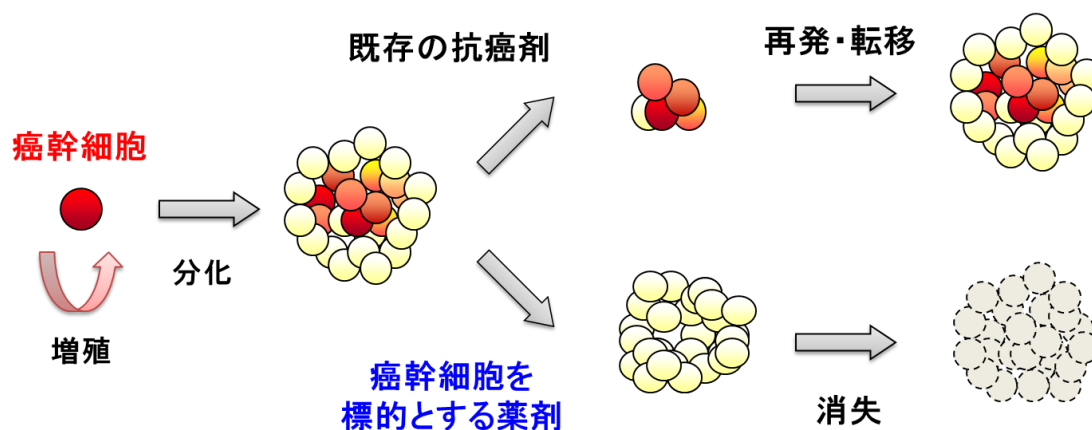


図 1. 癌幹細胞の模式図

抗癌剤治療によって癌細胞が死滅したと思われる場合でも、ごく少数の癌幹細胞が残存する可能性があります。この残存した癌幹細胞から再び癌細胞が生じ、再発や転移を引き起こすと考えられています。そのため、癌幹細胞を標的とする治療薬が期待されています。

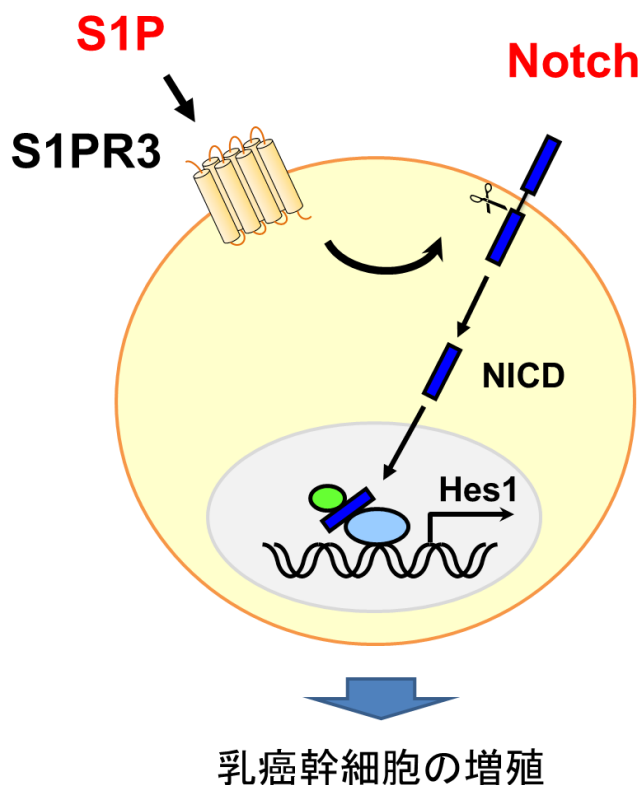


図 2. S1P による乳癌幹細胞の増殖機構

S1P が細胞膜上の S1P 受容体 S1PR3 を刺激すると、Notch シグナルが活性化され、NICD が産生されます。NICD は核内に移行して標的遺伝子 Hes1 の発現などを介して、乳癌幹細胞の増殖が誘導されます。また、S1PR3 の機能を抑制すると、乳癌幹細胞の増殖も抑制されます。

◆お問い合わせ先

諫田 泰成 (カンダ ヤスナリ)

国立医薬品食品衛生研究所・薬理部第二室 室長

〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1

Tel : 03-3700-9704

E-mail : kanda@nihs.go.jp