

2019年度 第2回 研究談話会

日時：2019年5月30日（木）18時～19時

場所：病院 7階教室

CD44v-xCT を介した抗酸化システムを 標的とする癌幹細胞制御治療法の開発

講師：永野 修 先生

慶應義塾大学医学部先端医学研究所
遺伝子制御部門准教授



略歴：2001年3月 九州大学歯学部第2口腔外科 研修医終了
2007年4月 慶應義塾大学先端医学研究所遺伝子制御部門 助教
2012年4月 慶應義塾大学先端医学研究所遺伝子制御部門 講師
2018年5月 慶應義塾大学先端医学研究所遺伝子制御部門 准教授

要旨 近年、癌組織中には自己複製能を持ち、異なる分化段階の細胞を産生する能力を有する細胞である癌幹細胞（Cancer Stem Cells; CSCs）と呼ばれる少数の細胞集団が存在していることが知られるようになった。これらの CSCs は、抗癌剤・放射線治療に対する高い抵抗性を有しており、治療抵抗性や再発・転移にも深く関わっていると考えられる。CSCs が、抗癌剤・放射線治療に対して抵抗性を示す重要な要因の一つとして、活性酸素除去機能の亢進による酸化ストレス抵抗性が挙げられるが、その分子メカニズムに関しては良く知られていなかった。近年、われわれの研究グループは、固形癌において CD44 を介した酸化ストレス回避機構が、腫瘍増大や治療抵抗性に深く関わっていることを発見した（Ishimoto et al, Cancer Cell, 2011）。CD44 のアイソフォームの一つである CD44 バリエーションアイソフォーム（CD44v：癌幹細胞マーカー）は癌細胞の細胞膜上で、シスチントランスポーターを構成する分子である xCT と結合し、その結果シスチントランスポーターを安定化させ、細胞外からのシスチンの取り込みを活発化し、抗酸化物質グルタチオンの生成を亢進させていた。xCT は、様々な癌において高発現していることが確認されており、治療抵抗性との関連についても報告されている。我々は、xCT の特異的阻害剤であるスルファサラジンをを用いたマウス治療実験において、シスチントランスポーターの阻害が CD44v 依存的な腫瘍増大や転移巣形成を抑制し、さらには抗癌剤に対する感受性を高める事を見出だしている（Yae et al, Nat Commun, 2012, Yoshikawa et al., Cancer Res, 2013）。このように、CD44v-xCT 系を介した酸化ストレス回避機構は、CSCs などの治療抵抗性癌細胞に対する新たな治療標的となり得ることが期待される。

担当教室：顎顔面病態診断治療学講座
口腔科学講座環境病理
口腔難治疾患研究センター

神奈川歯科大学学会