

各報道機関文教担当記者 殿

がんの起源となるヒト胃組織幹細胞の特定に 世界で初めて成功！

金沢大学がん進展制御研究所および A*STAR 研究所医学生物学研究所(IMB)の Nick Barker 博士(金沢大学がん進展制御研究所リサーチプロフェッサー(招へい型))が率いる国際共同研究チームは、傷付いた胃の再生を担う組織幹細胞(※1)にアクアポリン 5(AQP5)遺伝子(※2)が発現していることを突き止め、これにより**世界で初めてヒトの胃組織幹細胞を特定するとともに、AQP5 陽性細胞を単離することに成功しました。また、それらの正常胃組織幹細胞に遺伝子変異が蓄積することで、胃がん幹細胞(※3)に変化することを明らかにしました。**

これまで、マウスを用いた実験により、胃に存在する組織幹細胞では *Lgr5* 遺伝子(※4)が発現することが知られていました。一方、ヒトにおける胃組織幹細胞の存在は明らかになっていませんでした。

本研究では、マウス消化管に存在する組織幹細胞の遺伝子発現パターンを詳細に比較解析し、**ヒト胃幽門前庭部の組織幹細胞で膜タンパク質 AQP5 が特徴的に発現していることを発見しました。さらに、機能的な検証を通して、遺伝子変異の蓄積したAQP5 陽性胃がん細胞は、がん幹細胞様の性質を持つことを明らかにしました。**

本研究成果により、**ヒト胃がんの発生機序および胃がん幹細胞への理解が飛躍的に深まり、新規胃がん治療薬および新たな治療法の開発に大きく貢献することが期待されます。**

本研究成果は、2020年2月5日18時(英国時間)に英国科学誌『Nature』に掲載されました。

【研究の背景】

胃がんは日本を含むアジアにおいて罹患率が高いがんであり、転移・再発した場合の生存率は低い状況です。悪性化した胃がんに対して有効な治療薬が開発されていない理由として、がんの起源となりうる組織幹細胞が特定されておらず、発がんメカニズムの研究が遅れていたことが挙げられます。

これまでに、研究チームはマウスの胃腺底部に胃組織の恒常性維持および傷害からの修復を担う、*Lgr5* 遺伝子を発現する組織幹細胞を特定していました。また、これらの組織幹細胞に遺伝子変異が蓄積することで、胃がんが生じるうることを明らかにしていました。一方、ヒト胃組織においては、幹細胞の単離と解析を可能にする表面マーカーが存在せず、マウス胃組織幹細胞に相当する上皮幹細胞の存在は知られていませんでした。さらに、*Lgr5* 遺伝子は小腸、胃、腎臓などのさまざまな臓器に発現しているため、胃の *Lgr5* 陽性組織細胞に限ってがん遺伝子の変異を誘発できるマウスを作成することが不可能であり、このことが新規がん遺伝子の詳細な解析を妨げていました。

そのため、本研究チームは、ヒト胃組織幹細胞を同定し、胃がんの発生機序を解明するためにマウス・ヒト胃組織幹細胞にのみ発現するマーカー遺伝子の特定を試みました。

【研究成果の概要】

本研究では、*Lgr5* 遺伝子を発現するマウス消化管幹細胞の遺伝子発現パターンを詳細に解析した結果、マウス・ヒトの胃幽門前庭部の組織幹細胞に細胞表面タンパク質 **AQP5** が特徴的に発現していることを発見しました（図 1）。

この発見により、抗体を用いてヒト **AQP5** 陽性細胞を単離することが可能となり、これらの細胞機能を検証した結果、世界で初めてヒト胃組織幹細胞を同定することに成功しました。また、**AQP5** 陽性胃組織幹細胞でのみ選択的に遺伝子変異を誘発できるマウスを開発し、**Wnt** シグナル経路（※5）の活性化によって生じる初期胃がんの進展に、組織幹細胞が深く関与していることを明らかにしました。

さらに、変異の蓄積した **AQP5** 陽性胃組織幹細胞は、胃がん幹細胞として振る舞うことも明らかになりました（図 2）。

【今後の展開】

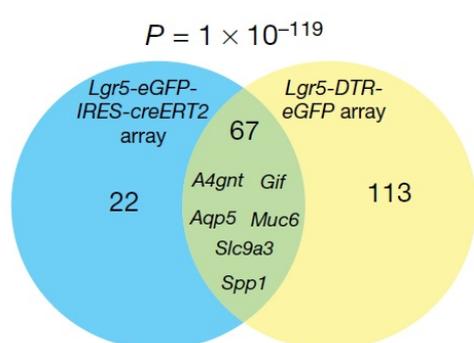
本研究により、胃がんの発生段階における **Wnt** シグナル経路の関与が明らかとなり、このシグナル経路を標的とする治療薬を開発することの重要性が示されました。

Barker 博士は、「**AQP5** は膜タンパク質であるため、抗体を用いて実際の胃がん検体からヒト胃がん幹細胞の単離が可能となる。がん幹細胞を単離できることで、胃がんの発生機序の詳細な解析やがん幹細胞に対する薬剤スクリーニングを行うことも可能となる。」とコメントしています。

本研究成果は、胃がんの発生・進展メカニズムの解明に大きく貢献し、治療標的の発見などを通して、胃がんに対する効果的な治療法の開発につながることで期待されます。

本研究は、Barker 博士が A*STAR 研究所で 9 年前に開始したプロジェクトでしたが、平成 27 年から金沢大学がん進展制御研究所のリーサー・プロフェッサーに就任以後は、がん進展制御研究所の村上和弘助教を中心に金沢大学に研究チームを結成し、A*STAR と金沢大学の国際共同研究を推進してきました。また、シンガポールのゲノム研究所、国立シンガポール大学およびオランダのマーストリヒト大学などが本国際共同研究チームに参画しています。

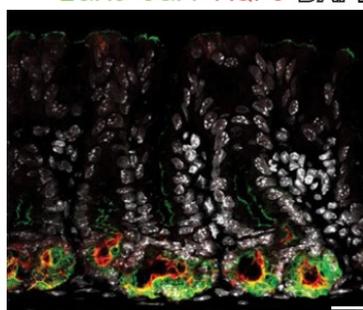
本研究の金沢大学で実施された研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究 (A) (研究代表者: Nick Barker 博士) および金沢大学超然プロジェクトの支援を受けて実施されました。



膜タンパク質 AQP5 は Lgr5 陽性胃組織幹細胞に発現する

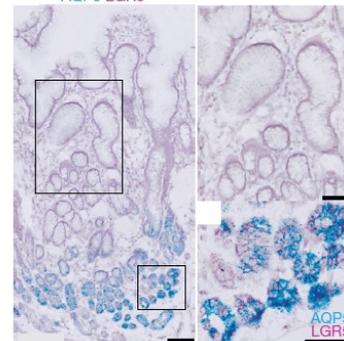
マウス胃幽門前庭部

LGR5-eGFP AQP5 DAPI



ヒト胃幽門前庭部

AQP5 LGR5



AQP5 はマウス・ヒト胃幽門前庭部の胃腺底部に LGR5 と共に発現する

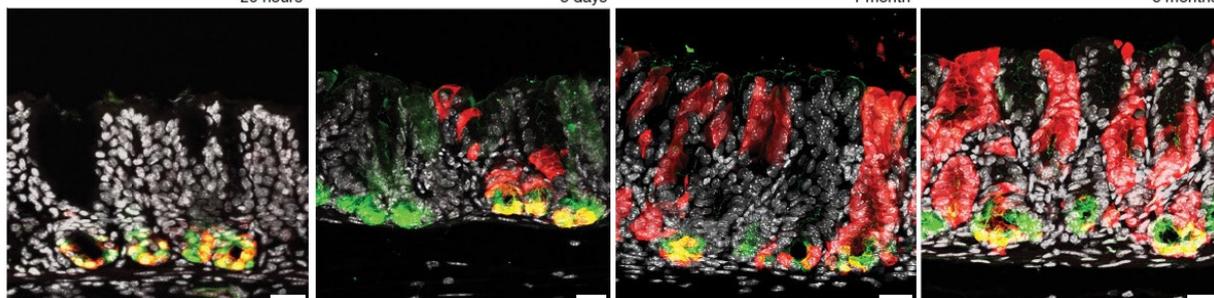
AQP5-eGFP tdTom DAPI

20 hours

5 days

1 month

6 months



AQP5 陽性細胞は、自ら増殖しつつ分化細胞を生み出し、胃組織の恒常性維持に重要な役割を担っている

図 1.

胃幽門前庭部において AQP5 陽性の胃組織幹細胞を特定した。

【用語解説】

※1 組織幹細胞

成体の各組織に存在する最終分化していない細胞。細胞分裂によって自ら増殖しつつ、分化細胞を生み出し、組織の恒常性維持や損傷した組織の修復に必須な役割を担う。

※2 アクアポリン5 (AQP5) 遺伝子

細胞膜に存在する細孔を持ったタンパク質。MIP (Major Intrinsic Proteins) ファミリーに属する膜内在タンパク質の一種。細胞への水の取り込みに関係している。

※3 がん幹細胞

自らと全く同じ細胞を作り出す「自己複製能」と、多種類の細胞に分化しうる「多分化能」を持ち、がん組織中で自己複製しつつ、分化によって周囲のがん細胞を生み出すと考えられている細胞。

※4 *Lgr5* 遺伝子

ロイシンリッチリピート含有Gタンパク質共役受容体5 (Leucine-rich repeat-containing G-protein coupled receptor 5, LGR5) をコードする遺伝子。細胞の分化運命の決定を調整する Wnt シグナルの標的遺伝子で、消化管組織の恒常性維持および傷害からの修復に必須な上皮幹細胞のマーカー遺伝子。近年では消化管のみならず、腎臓、肺、肝臓、子宮など広範な上皮組織に発現していることが知られている。また、正常上皮幹細胞のみならず、大腸がんのがん幹細胞マーカーとしても報告されている。

※5 Wnt シグナル経路

Wnt タンパク質により活性化されるシグナル経路。細胞運命、増殖および遊走など個体発生における多種多様な細胞プロセスに重要な役割を果たしている。Wnt シグナル経路に関連する遺伝子の変異は、さまざまな遺伝性がんと自然発生がんの両方に関与していることが知られている。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学がん進展制御研究所 上皮幹細胞研究分野 助教

村上 和弘 (むらかみ かずひろ)

TEL : 076-234-4510

E-mail : kmurakami@staff.kanazawa-u.ac.jp

■ 広報担当

金沢大学総務部広報室広報係

嘉信 由紀 (かしん ゆき)

TEL : 076-264-5024

E-mail : koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学薬学・がん研支援課企画・総務係

永平 智子 (ながひら ともこ)

TEL : 076-234-6858

E-mail : y-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp