

令和3年12月3日

各報道機関文教担当記者 殿

## 新たな胃がんマウスモデルを開発し、 胃がん幹細胞の発見に成功！

金沢大学がん進展制御研究所のニック・バーカー客員教授，寺門侑美博士研究員らの国際共同研究グループは，進行したヒト胃がんによく似た胃がんを発症するマウスモデルの樹立に成功しました。また，このモデルを使用した実験により，胃がん組織に存在し，がんの発生と維持，転移に必須である新たな胃がん幹細胞を世界で初めて発見しました。

我が国において，胃がんはその高い罹患率からがんによる死亡原因の第3位です。早期での自覚症状がほとんど無い一方で，進行した胃がんは根治が難しく，主に化学療法が用いられますが，有効な抗腫瘍薬は未だ乏しく新規開発が望まれ続けています。しかし，進行した胃がんに対する効果的な治療法を確立する上で，悪性度の高いヒト胃がんの発生・浸潤・転移を再現できるマウスモデルが存在しないこと，薬剤耐性を示す原因と考えられる胃がん幹細胞（※1）の詳細が解析されていないことが大きな障害となっていました。

本研究では，胃上皮組織のみで遺伝子変異を誘発できるマウスモデルを開発することで，悪性度の高い胃がんの発生・浸潤・転移を再現できる新たな胃がんマウスモデルの樹立に成功しました。また，その腫瘍組織から樹立した胃がんオルガノイド（※2）を用いた同所移植法を確立し，胃がんの進展を大規模で迅速に解析できる実験系の開発に成功しました。これらの解析系を用いることで，胃がんの発生と維持に必須である新たな胃がん幹細胞を世界で初めて発見しました。そして，これらの胃がん幹細胞を取り除くことで，既存の抗癌剤の効き目が著しく改善することを明らかにしました。

これらの研究成果は，悪性度の高い胃がんの発生・進展・転移過程の詳細な解析を可能にする実験系と胃がん幹細胞に関する新たな知見を提供するものであり，将来的には，進行したヒト胃がんに対する画期的な治療法の開発につながることを期待されます。

本研究成果は，2021年12月2日16時（英国時間）に国際学術誌『Nature Cell Biology』のオンライン版に掲載されました。

## 【研究の背景】

我が国において、年間約 100 万人が新たにがんと診断されています。なかでも胃がんはがんによる死因の第 3 位であり、年間 4 万人以上の方が胃がんにより命を奪われています。進行した胃がんには、抗がん剤を中心とした化学療法が試みられますが、根治に至る有効な治療法は未だに存在しません。その原因として、ヒト胃がんの発生と悪性化を個体レベルで再現できるマウスモデルが存在しないことが挙げられます。このため、現在でも胃がんの発生・悪性化のメカニズムは完全な理解には至っておらず、悪性化した胃がんに対する効果的な治療法の開発が望まれ続けています。

近年、悪性化がんが示す薬剤耐性の原因の一つとして、がん幹細胞の存在が示唆されています。がん幹細胞は多分化能や自己複製能を持ち、化学療法により周囲のがん細胞が消失しても、残存してがん細胞を再び生み出し、がんを再発させます。しかし、これまで胃がん研究においては、がん幹細胞の存在が完全には証明されておらず、そのため胃がん幹細胞の詳細な解析が行われていませんでした。

これらの背景から、悪性化した胃がんに対する効果的な治療法を開発するため、ヒト胃がんをよく模倣する胃がんマウスを樹立し、胃がん組織に存在する胃がん幹細胞の特性を理解した上で、周囲の微小環境との相互作用を含め、浸潤・転移を引き起こす悪性化メカニズムを個体レベルで解明することが必要不可欠でした。

## 【研究成果の概要】

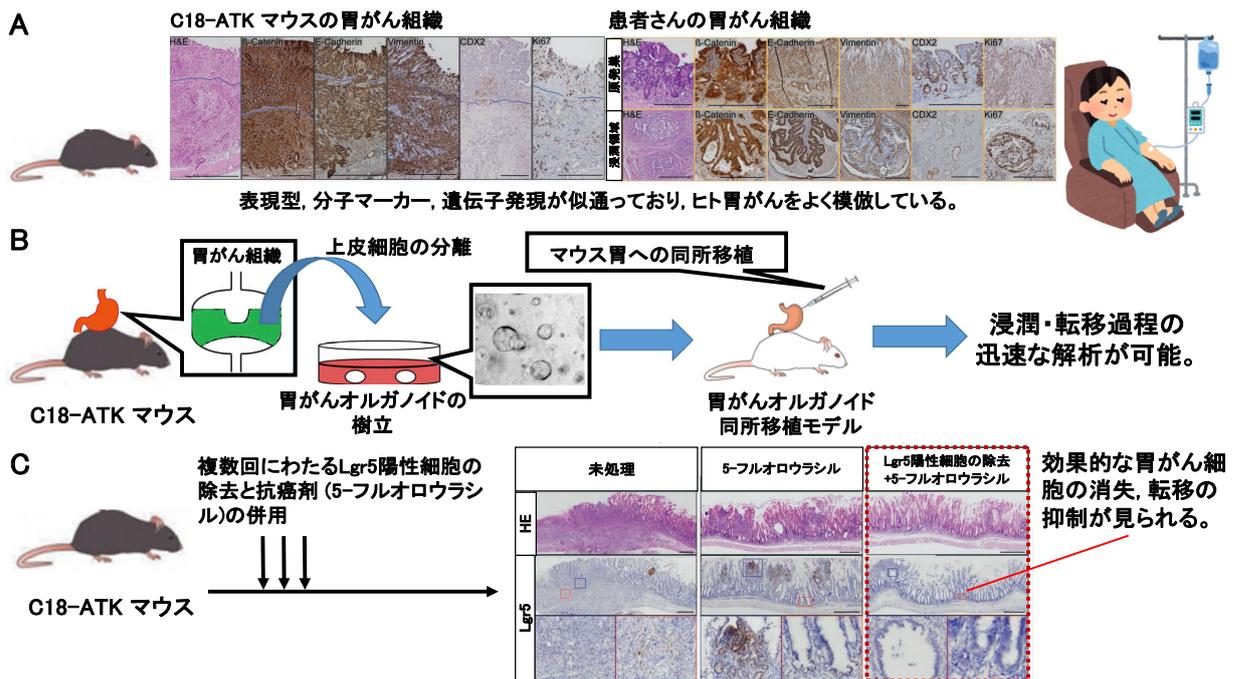
本研究グループは、胃上皮選択的に変異を誘発できる *Cldn18-IRES-CreERT2* マウスを新たに樹立し、TCGA (※3) の胃がんデータベースで報告されている WNT シグナル(※4) と RAS シグナル (※5), TP53 遺伝子に変異を誘導できるマウスと交配することで、ヒト転移性胃がんを再現できる新規胃がんマウスモデルの開発に成功しました。これらのマウスに生じる胃がん組織と実際の患者さんの胃がん組織を詳細に比較解析することで、ヒトの進行性胃がんで見られる特徴や遺伝子発現が正確に再現されていることを確認しました。このことは、私たちが新たに樹立した胃がんマウスモデルは、胃がんの基礎研究や前臨床研究のための貴重なリソースになり得ることを示しています。また、マウス胃がん組織から樹立したオルガノイドをマウスの胃に同所移植することで、胃がんの転移過程を再現し質の揃った大規模で迅速な解析を可能にする同所移植モデルの開発を行いました。

これらのモデルを用いた詳細な解析を通して、Wnt シグナルの標的遺伝子として知られる *Lgr5* 遺伝子 (※6) を発現する胃がん細胞が、胃がんの発生・進行に重要な役割を果たしていることを突き止めました。また、生体内で *Lgr5* 陽性胃がん細胞を除去する薬剤を用いて、胃がんの転移に対する *Lgr5* 陽性胃がん細胞の寄与を調べた結果、*Lgr5* 陽性胃がん細胞が胃がんの転移に必須である胃がん幹細胞であることを発見しました。さらに、*Lgr5* 陽性胃がん幹細胞を除去しつつ、既存の抗がん剤 (5-フルオロウラシル) を併用することで、生体内で胃がんの進行・転移を効果的に抑制できることを明らかにしました。

### 【今後の展開】3

本研究により、Lgr5 陽性胃癌幹細胞が、胃癌の発生・進行・転移に重要な役割を果たしていることが明らかになりました。また、既存の抗がん剤と胃癌幹細胞除去の相乗効果により、胃癌の進行・転移を著しく抑制できることが明らかになりました。この結果は、ヒト胃癌組織にも存在する Lgr5 陽性胃癌細胞を標的とした治療法の開発に大きな臨床的意義があることを示唆しています。さらに、私たちが開発した新たな胃癌マウスモデルは、胃癌の発生・進行・転移メカニズムの解明、新規診断薬や治療薬のスクリーニング、前臨床研究にも応用できる可能性があります。それらの研究を着実に遂行することで、転移性胃癌に対する胃癌幹細胞を標的とした有効な治療法の開発が期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業（基盤研究(A)；17H01399, (C)；17K07161, 若手研究；19K16710, 研究活動スタート支援；17H06710）の支援を受けて実施されました。



図：本研究の概要

- マウス胃上皮選択的に変異を導入する Cldn18-IRES-CreERT2 ドライバーを開発した。ヒト胃癌で報告されている WNT と KRAS, TP53 変異を組み合わせることで、ヒト転移性胃癌を再現する新規マウスモデル (C18-AKT) の樹立に成功した。ヒトの進行性胃癌を正確に再現することから、胃癌研究のための良いモデルとなり得る。
- C18-AKT マウスの胃癌組織から樹立した胃癌オルガノイドを用いた同所移植モデルを開発した。この移植モデルを用いることで、解析期間が大幅に短縮でき、質の揃った大規模な解析が可能となる。

C. Lgr5 陽性胃がん幹細胞の除去と既存の抗がん剤の併用により、胃がんの進行が著しく抑制される結果を得た。ヒト胃がんにも存在する Lgr5 陽性胃がん細胞を標的とすることで、進行した胃がんに対する画期的な治療法が開発できる可能性が示唆された。

### 【掲載論文】

雑誌名：Nature Cell Biology

論文名：A Tumour-Resident Lgr5+ Stem Cell - Like Pool Drives the Establishment and Progression of Advanced Gastric Cancers

(腫瘍に常駐する Lgr5 陽性幹細胞様プールが転移性胃癌の発生と進行を促進する (和名))

著者名：Fatehullah A, Terakado Y (Co-first-author), Sagiraju S, Tan T.L, Sheng T, Tan S.H, Murakami K, Swathi Y, Ang N, Rajarethinam R, Ming T, Tan P, Lee B, Barker N.

(Aliya Fatehullah, 寺門侑美, Sawmya Sagiraju, Thing Liang Tan, Taotao Sheng, Si Hui Tan, 村上和弘, Yada Swathi, Nicholas Ang, Ravisanker Rajarethinam, Teh Ming, Patrick Tan, Bernett Lee, Nick Barker (和名))

掲載日時：2021年12月2日16時(英国時間)にオンライン版に掲載

DOI：10.1038/s41556-021-00793-9

### 【用語解説】

#### ※1 がん幹細胞

自己複製能と多分化能の性質を持っており、抗がん剤による治療を行っても残存し再発を引き起こすがんの親玉のような役割を果たす。

#### ※2 オルガノイド

試験管の中で作ることのできる類臓器。幹細胞のもつ自己複製能・多分化能を利用し3次元的な組織様構造を形成する。従来の2次元培養やスフェロイドとは異なり、生体内の器官に近い特徴を有する。

#### ※3 The Cancer Genome Atlas (TCGA)

2006年から米国で開始された大型がんゲノムプロジェクトのこと。現在までさまざまながん種についての遺伝子異常やメチル化異常などについて網羅的な解析を行っている。

#### ※4 Wnt シグナル

ショウジョウバエ遺伝子 *wingless(wg)*は、マウスにおいて乳がんを誘発する発がん性レトロウイルスであるマウス乳腺腫瘍ウイルス (MMTV) の挿入部位として最初に同定された。Wnt タンパク質は、個体発生における様々な生物学的プロセスに重要な役割を果たす。Wnt シグナル伝達に関連する遺伝子変異は、がんを引き起こす原因となる。

#### ※5 RAS シグナル

Ras (マイトジェン活性化プロテインキナーゼ; MAPK) シグナルは、細胞増殖・分化・アポトーシスなどのさまざまな細胞プロセスを制御する。Ras タンパクはがん化に大きく関わるがん現遺伝子として知られており、この経路の阻害剤を開発するために多くの研究が進められている。

#### ※6 Lgr5 遺伝子

leucine-rich orphan G-protein-coupled receptor (Lgr5) は G タンパク質共役受容体であり、Wnt シグナルの標的遺伝子として知られている。現在まで、腸管、乳腺、胃、卵巣などさまざまな上皮組織で発現していることが確認されている。とくに、腸管上皮とは密接に関連しており正常腸管上皮のみならず大腸がんの幹細胞マーカーとしても注目されている。

---

#### 【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](mailto:kmurakami@staff.kanazawa-u.ac.jp)

##### ■広報担当

金沢大学医薬保健系事務部薬学・がん研支援課企画総務係

岡田 あゆみ (おかだ あゆみ)

TEL : 076-234-6858

E-mail : [y-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp](mailto:y-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp)