

Dclk1 distinguishes between tumor and normal stem cells in the small intestine

腸腫瘍幹細胞特異的マーカーDclk1の同定



京都大学 大学院医学研究科 教授
千葉 勉

研究の背景

腫瘍(がん)には「腫瘍幹細胞」という「親細胞」があって、これが「子孫細胞」をつくって、すべての腫瘍細胞を供給している、という説が有力となってきています。(図1)このことから、がん治療において、「腫瘍幹細胞」を標的とする治療法が期待されており、そのために「腫瘍幹細胞」に存在する「腫瘍幹細胞マーカー」を見いだそうとする研究が盛んに行われています。しかしながら、これまで同定された「腫瘍幹細胞マーカー」は、ほとんどが「正常組織の幹細胞のマーカー」でもあるため、これを標的とした場合、正常組織の幹細胞も障害されるために、重篤な副作用が生じる可能性があります。そこで私達は、正常組織の幹細胞には発現せず、腫瘍幹細胞のみに特異的に発現するマーカーの同定を試みました。

研究の成果

私達は、多くの幹細胞マーカーの候補の中から、神経細胞の発生に関与すると考えられており、腸にも発現しているDclk1という分子に着目しました。Dclk1は、以前に腸の幹細胞マーカーではないかという報告がなされています。そこでマウスを用いて、リネージトレーシング(ある幹細胞の子孫細胞をすべて色付けして同定することができる方法)で検討した結果、まずDclk1は正常の腸上皮では分化した細胞に発現しており、幹細胞マーカーではないことが分かりました。一方、腸腫瘍を自然発症するマウス(Minマウス)で検討したところ、腸腫瘍はDclk1陽性幹細胞の「子孫細胞」で埋

め尽くされました。つまりDclk1は腸腫瘍の幹細胞マーカーだったわけです。(図2)一方、正常腸組織、かつ腸腫瘍の両方の幹細胞マーカーと考えられるLgr5について同じ方法で検討したところ、正常腸組織、腸腫瘍ともに、Lgr5陽性幹細胞の子孫細胞で埋め尽くされました。

そこで次に、Dclk1陽性幹細胞特異的に毒素が作用する方法を用いて、マウスを処置したところ、腸腫瘍のみが効果的に縮小、消失しましたが、正常組織は、特に障害を受けませんでした。(図3)

以上より、Dclk1は腸腫瘍幹細胞特異的なマーカーであり、それをターゲットとする治療法を開発すれば、正常幹細胞に障害を及ぼさずに、腫瘍幹細胞特異的な「がん治療」がおこなえる可能性が強く考えられました。

今後の展望

このように、Dclk1陽性細胞をターゲットとする治療法を開発すれば、正常組織に障害を与えずに、腫瘍幹細胞のみを効果的に治療する方法、すなわち「がん幹細胞特異的治療法」の開発が可能になると考えられます。今後、Dclk1に対する抗体療法などの開発が望まれます。さらに本研究は、Dclk1に加えて新しい、あるいはより特異的な「腫瘍幹細胞特異的マーカー」が見いだされる可能性も示しています。

関連する科研費

平成24-25年度 挑戦的萌芽研究「幹細胞特異的マーカーの同定と癌幹細胞特異的治療法の開発」

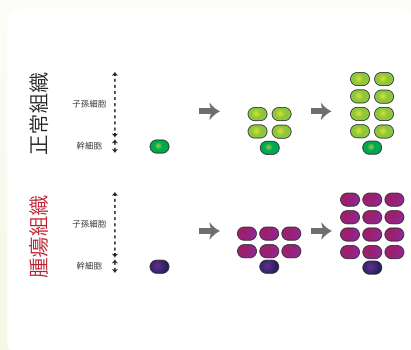


図1 正常幹細胞と腫瘍幹細胞の概念図
正常組織にも腫瘍(がん)組織にも幹細胞が存在します。正常組織の幹細胞が正常組織の子孫細胞を作ると同様に、腫瘍幹細胞は腫瘍組織の子孫細胞を作ります。そして、これらの細胞により正常組織や腫瘍組織は形成されています。ただし、正常組織はある一定の状態を保たれますが、腫瘍組織は無制限に大きくなり、最終的に人の生命を脅かします。

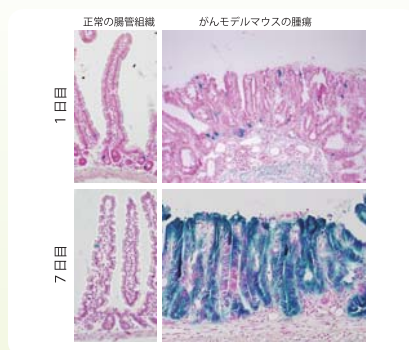


図2 Dclk1 を用いたリネージトレーシング(青く染色された腸腫瘍)
Dclk1 陽性細胞とその子孫細胞を青く染めた図です。タモキシフェンという薬剤を打って、まずDclk1 陽性細胞のみを青く染色してからの日数を数えています。1日目では、正常組織、腫瘍ともにDclk1 陽性細胞のみが青くなっています。7日目では、腸腫瘍のみで青く染まる子孫細胞が認められ、Dclk1 が腫瘍(がん)特異的な幹細胞マーカーであることが示されました。

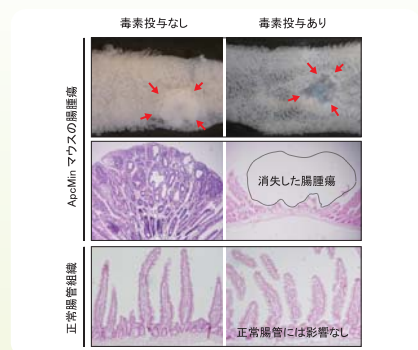


図3 ApcMin マウスでのDclk1 陽性細胞標的治療の効果
毒素によるDclk1 陽性細胞の特異的障害を行ったところ、正常腸管組織にはほぼ影響はなかったが、ApcMin マウスの腸腫瘍は縮小・消失しました。