

## 研究成果報告

研究課題 自発発生型脳腫瘍動物実験モデルを用いた膠芽腫幹細胞の特性解析と新規治療標的の同定

研究期間 平成 27 年 4 月 1 日 ~ 令和 2 年 3 月 31 日

### 1)研究目的

膠芽腫は極めて予後不良な悪性脳腫瘍であり、膠芽腫幹細胞を標的する有効な分子は未だ確立されていない。本研究では、近畿大学と共同し、京都薬科大学にて膠芽腫幹細胞を攻撃するための新規治療標的分子を発見することを主たる研究目的とした。独自の膠芽腫幹細胞マーカー遺伝子 Lgr5 を用い、近畿大学と共同して腫瘍形成能を保持する膠芽腫幹細胞の特異的遺伝子を明らかにし、治療標的としての有用性を検証することを目的とした。また、近畿大学にて幹細胞制御に重要な役割を果たす低酸素応答シグナル下流遺伝子 MET の発現と臨床的相関を解析することを目的とした。

### 2)実施内容

本研究において、近畿大学においてトランスポゾンシステムを用いた発がん遺伝子の生体内導入の詳細な条件検討を行なった。京都薬科大学において、マウスモデル膠芽腫組織から初代培養膠芽腫幹細胞を樹立し、遺伝子発現解析および機能解析を行なった。近畿大学において、腫瘍組織中の MET タンパク質の発現率と臨床パラメーターとの相関解析を行った。さらに近畿大学および京都薬科大学で共同して膠芽腫幹細胞に対し該当する標的分子の発現抑制および阻害剤を用いた治療標的としての評価を *in vitro* および *in vivo* にて行なった。

### 3)研究成果

本研究により、自発発生型脳腫瘍モデル由来膠芽腫幹細胞を攻撃する新規標的として、Gli2、MET、Stat5b を発見した。京都薬科大学において Lgr5 陽性膠芽腫幹細胞に特異的高発現する遺伝子として Gli2 を見出し、この発現抑制が膠芽腫幹細胞の増殖を効率よく抑制するのみならず、移植実験系において腫瘍形成能を有意に低下させることを明らかにした。さらに、近畿大学において MET 遺伝子の発現率が臨床的予後と相関し、VEGF 阻害と MET 阻害の併用が膠芽腫幹細胞を攻撃する新規治療戦略となりうることを明らかにし、成果は *Anticancer Research* 誌等に発表した。

### 4)研究組織

<本学>

研究代表者 中田 晋 (京都薬科大学・薬学部・准教授)

<共同研究先>

研究代表者 藤田 貢 (近畿大学・医学部・准教授)

## 成果発表

1)原著論文

1. Efficacy of afatinib and lapatinib against HER2 gene-amplified trastuzumab-sensitive and -resistant human gastric cancer cells. Susumu Nakata\*, Mitsugu Fujita, and Hayao Nakanishi: Anticancer Research, 査読あり 39:5927-5932, 2019.
2. Efficacy of Combination Therapy with MET and VEGF Inhibitors for MET-overexpressing Glioblastoma. Takeshi Okuda, Takayuki Tasaki, Susumu Nakata, Kimihiro Yamashita, Hiromasa Yoshioka, Shuichi Izumoto, Amami Kato, and Mitsugu Fujita\*: Anticancer Research, 査読あり 37:3871-3876, 2017.
3. MET Expressed in Glioma Stem Cells Is a Potent Therapeutic Target for Glioblastoma Multiforme. Takayuki Tasaki, Mitsugu Fujita\*, Takeshi Okuda, Azusa Yoneshige, Susumu Nakata, Kimihiro Yamashita, Hiromasa Yoshioka, Shuichi Izumoto, and Amami Kato: Anticancer Research, 査読あり 36:3571-3577, 2016.
4. Intimo-Intimal Intussusception: A Rare Form of Common Carotid Artery Dissection. Mitsugu Fujita, Kazunari Shintai, Susumu Nakata, Nagako Maeda, Norikazu Hatano, and Yukio Seki: Journal of Vascular and Interventional Radiology, 査読あり 26:1414-1416, 2015.

2)産業財産権 該当なし

3)招待講演 該当なし

4)学会発表

・国際発表

1. Chiami Moyama, Mitsugu Fujita, Shota Ando, Keiko Taniguchi, Hiromi Ii and Susumu Nakata. (一般演題; ポスター) Stat5b inhibition suppresses glioblastoma stem cell proliferation derived from a mouse model. The 3rd International Cancer Research Symposium of Training Plan for Oncology Professionals, Osaka, 2020.2.
2. Mitsugu Fujita, Takeshi Okuda, Susumu Nakata, Yoshihiro Komohara, Amami Kato, and Osamu Yoshie:

(一般演題; 口頭) B7-H3 and B7-H5 in tumor-associated M2 macrophages correlate with brain metastasis formation of lung cancer.

International Conference of Cancer Immunotherapy and Macrophages (Tokyo), 2015年7月.

・国内発表

1. 茂山千愛美, 藤田貢, 安藤翔太, 谷口恵香, 飯居宏美, 中田晋.  
(一般演題; ポスター) Stat5bはマウスモデル由来膠芽腫幹細胞の増殖および生存を促進する.  
日本薬学会第140年会, 京都, 2020.3.
2. 安藤翔太, 小島直人, 茂山千愛美, 藤田貢, 河野雪那, 谷口恵香, 飯居宏美, 中田晋.  
(一般演題; ポスター) アセトゲニン誘導体JCI-20679はNFAT1発現低下を介して膠芽腫幹細胞の増殖を抑制する.  
日本薬学会第140年会, 京都, 2020.3.

優秀賞受賞

3. 茂山千愛美, 藤田貢, 東馬智未, 安藤翔太, 河野雪那, 谷口恵香, 飯居宏美, 中田晋:  
(一般演題; ポスター) Stat5b阻害は発がんマウスモデル由来膠芽腫幹細胞にアポトーシスを誘導する.  
日本薬学会第139年会 (千葉), 2019年3月.
4. 河野雪那, 小島直人, 茂山千愛美, 東馬智未, 藤田貢, 安藤翔太, 谷口恵香, 飯居宏美, 中田晋:  
(一般演題; ポスター) アセトゲニン誘導体JCI-20679は膠芽腫細胞に対するテモゾロミドの効果を増強する.  
日本薬学会 第139年会 (千葉), 2019年3月.
5. 東馬智未, 茂山千愛美, 小島直人, 岩崎仁志, 安藤翔太, 藤田貢, 谷口恵香, 飯居宏美, 吉貴達寛, 中田晋:  
(一般演題; ポスター) 脳腫瘍幹細胞マウスモデルを用いたアセトゲニン誘導体新規がん治療薬開発.  
日本薬学会第138年会, (金沢), 2018年3月.
6. 茂山千愛美, 東馬智未, 藤田貢, 安藤翔太, 岩崎仁志, 谷口恵香, 飯居宏美, 吉貴達寛, 中田晋:

(一般演題; ポスター) 発がんマウスモデル由来膠芽腫幹細胞の増殖に対するStat5b の寄与.

日本薬学会第138年会, (金沢), 2018年3月.

7. 茂山千愛美, 藤田貢, 飯居宏美, 谷口恵香, 吉貴達寛, 中田晋:

(一般演題; ポスター) Stat5b は発がんマウスモデル由来膠芽腫幹細胞の増殖促進に寄与している.

第76回日本癌学会学術総会 (横浜), 2017年9月.

8. 藤田貢, 田崎貴之, 奥田武司, 米重あづさ, 中田晋:

(一般演題; 口頭) グリオーマ幹細胞における薬剤排出分子ABCG2の役割.

第27回日本サイトメトリー学会学術集会 (神戸), 2017年6月.

9. 奥田武司, 藤田貢, 田崎貴之, 中田晋, 山下公大, 吉岡宏真, 泉本修一, 加藤天美:

(一般演題; 口頭) 膠芽腫におけるMET発現とベバシズマブの関連性.

第20回バイオ治療法研究会学術集会 (久留米), 2016年12月

10. 藤田貢, 田崎貴之, 奥田武司, 米重あづさ, 中田晋, 山下公大, 加藤天美:

(一般演題; 口頭) METの膠芽腫幹細胞関連抗原としての可能性.

第20回 日本がん免疫学会総会 (大阪), 2016年7月.

11. 田崎貴之, 藤田貢, 奥田武司, 中田晋, 吉岡宏真, 加藤天美:

(一般演題; 口頭) 悪性神経膠腫におけるMET遺伝子発現の臨床的意義.

第19回バイオ治療法研究会学術集会 (東京), 2015年12月.

12. Mitsugu Fujita, Hiromasa Yoshioka, Takeshi Okuda, Susumu Nakata, Shin-ichi Miyatake, Amami Kato, and Osamu Yoshie:

(一般演題; 口頭) Inhibition of ABCG2 enhances chemo-sensitivity of murine glioma stem cell-like cells and reduces chemokine-mediated tumorigenicity.

第44回日本免疫学会学術集会 (札幌), 2015年11月.

13. 藤田貢, 奥田武司, 中田晋, 菰原義弘, 加藤天美, 義江修:

(一般演題; 口頭) 腫瘍内 M2 マクロファージにおける B7-H3 および B7-H5 発現量は肺癌原発転移性脳腫瘍の発症と相関する.

第74回日本癌学会学術総会 (名古屋), 2015年10月.