

発表要旨

「上皮間葉転換を標的にした難治性がん治療法の創出」

がん転移再発に伴う治療耐性は、難治性がんに通じた問題である。要因としてゲノム・エピジェネティックな変化の両方があるが、間葉転換は、後者の主要因と考えられる。ホルモン受容体・HER2 陰性の **triple-negative** 乳がん (TNBC) は、全乳がん症例の約 15% を占め、分子標的が未だ同定されておらず治療上の問題である。乳がん幹細胞のマーカーとして同定された CD44^{hi}, CD24^{lo} 分画は上皮間葉転換 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 表現型を呈する。EMT を制御することが TNBC を含めた難治性がんの治療につながると考えられる。我々は新規 EMT/MET レポーターによる shRNA ライブラリースクリーニングにより、強力な MET 活性を持つ shRNA (shP1 と命名) を同定した。shP1 は TNBC のみならず、間葉系の膠芽腫 (GBM)・肺がん・膵がん・線維肉腫に対して著明な MET 誘導効果を示した。TNBC と GBM の解析から MET 誘導による分子機構・細胞表現型上の共通点と同時に、意外な相違点が明らかになった。TNBC は MET により増殖能の高い乳腺前駆細胞様に変化し、MET と抗がん剤の併用が有効であった。一方 GBM は proneural/ES 細胞関連遺伝子の発現上昇と共に MET 誘導単独で造腫瘍性の著明な減少を認めた。以上のことは間葉転換と幹細胞特性の定義をめぐる混乱の要因であると考えられ、間葉転換をきたした悪性腫瘍に対しては、個々の由来組織に応じた MET 誘導療法を確立する必要があると考えられる。講演ではさらに神経発生と間葉転換・免疫との関連について触れてみたい。