

【目的】我々は胃がんの幹細胞として Mist1 陽性細胞を同定し、治療標的となることを *Cancer Cell* 誌 (2016) に報告した。その後の検討で、Mist1 を標的とする抗がん剤治療は効果を示すが、別の胃前庭部のがん幹細胞マーカー CCK2R (GUT 2015) が代償的に増加することを発見した。これらのことから、代償的増殖幹細胞やがん微小環境を含めた複数の経路を同時に標的とする新規抗がん療法の有用性が期待できると考えた。この仮説を検証することが本研究の目的である。

【方法】1. Mist1 が、胃がんの幹細胞であることを示す。2. Mist1 陽性細胞が CCK2R を含む他の胃がん幹細胞マーカー陽性細胞と異なることを示す。3. Mist1 陽性細胞と CXCR4 陽性細胞のオーバーラップを示す。4. CXCR4 /CXCL12 シグナル阻害の抗がん作用を示す。5. Mist1 陽性がん幹細胞標的治療による代償的 CCK2R 増加を示す。同時に、Mist1 を標的とする治療時に代償的にがん細胞生存に働く経路、分子、タンパクの網羅的検索のためにマイクロアレイ、プロテオミクス解析を行う。特に、神経・血管・免疫細胞といったがん微小環境から誘導されるサイトカインに着目。6. Mist1 陽性細胞と CCK2R 陽性細胞を同時に標的とする抗がん療法の効果：胃がんマウスモデルに対する AMD3100 と CCK2R 抗体の併用療法を検討。さらに、5 の網羅的解析によって有効と考えられる代償的経路を標的として含めた併用療法を行う。同様の手法を、大腸がんモデルマウス、膵臓がんモデルマウス、肺がんモデルマウスに応用する。

【結果】進行がんに対する抗がん剤治療は精力的に研究されている。抗がん剤治療が開始初期には効果的であっても、治療経過とともに耐性を生じるケースが多く、最も進んだ Stage の胃がん、大腸がんの予後は抗がん剤治療を行っても 1 年程度に留まることが問題である (2016 *Nature Rev Clin Oncology*)。我々は胃がんの幹細胞 (Mist1 陽性細胞) を同定、Mist1 を標的とする抗がん剤治療を行った。同治療は別の幹細胞マーカー CCK2R 陽性細胞の代償的増加を惹起した。このことから、Mist1 陽性細胞と CCK2R 陽性細胞を同時に標的とする新規の治療が効果的な可能性が高いと考えるに至った。予備的検討では下記の結果を得ている。Cxcr4 と Mist1 はオーバーラップし、double positive の細胞は *in vitro* で高い colony formation ability を示す一方 Cxcr4 と CCK2R はオーバーラップなしであった。CXCR4 阻害薬 AMD3100 は抗胃がん作用を示した。また、Tie2-Cre/Cxcl12^{flx/flx} マウスの胃がんモデルは Cxcl12 シグナルの低下に伴い、幹細胞マーカー Mist1 の低下、別の幹細胞マーカー CCK2R の代償的増加を示した。

Mist1 陽性細胞と CCK2R 陽性細胞を同時に標的とする新規の治療の検討

