

**【目的】** 進行大腸癌に対する新しい視点からの治療戦略開発が切望されるなか、癌幹細胞を標的とする新規治療法の開発が注目されている。研究代表者らは、DCLK1 陽性細胞の選択的排除により、正常大腸およびその他の臓器に傷害を起こすことなく、大腸癌（腫瘍）が劇的に退縮することを示してきた。そこで本研究では、様々な大腸癌幹細胞高発現因子を標的に、大腸癌幹細胞を傷害、排除する具体的な方策を検討することとした。

**【方法】** 樹立済みのヒト大腸癌オルガノイド・ライブラリーのうち、DCLK1 陽性細胞を多く含むものを選択し、新たな癌幹細胞特異的なマーカー候補として研究代表者らが独自に絞り込んだ IL17RB、CRL4、TRPM5 などの下流に cre を挿入したコンストラクトを CRISPR-Cas9 技術により、tdTomato レポーターおよび inducible Caspase-9 コンストラクトをレンチウイルスにより挿入した。それらのオルガノイドを中心に、細胞系譜解析、癌幹細胞選択的排除、シグナル阻害および抗体治療の可能性を検討した。

**【結果】** ヒト大腸癌のオルガノイドにおいて、種々の癌幹細胞特異的なマーカー候補陽性細胞からの細胞系譜解析を行った。その結果、癌由来オルガノイドにおいては IL17RB 陽性癌幹細胞から子孫癌細胞が供給されることを可視的に観察した。また、inducible Caspase-9 コンストラクトを挿入して、dimerizer/inducible Caspase-9 系により癌由来オルガノイドが退縮するかを検討した。すると癌由来オルガノイドにおいては、IL17RB 陽性癌幹細胞の選択的排除によりオルガノイドの退縮が得られることが示された（下図）。さらに種々の癌幹細胞特異的なマーカー候補そのものの阻害により、それら因子が陽性の癌幹細胞が傷害され、癌由来オルガノイド/PDX (patient-derived xenograft) が退縮するかを確認したが、IL17RB についてはその機能的阻害により癌由来オルガノイド/PDX が退縮せず、IL17RB は直接の標的とならない可能性が示された。また抗 IL17RB 抗体を用いたヒト大腸癌細胞株に対する単独の増殖抑制効果は乏しかった。そのため、今後は抗体薬物複合体を用いた癌幹細胞標的治療を見据えた抗 IL17RB 抗体のブラッシュアップと、新たな細胞内シグナルの阻害による癌幹細胞標的治療の開発の双方を視野に入れた研究が必要と思われた。

IL17RB 陽性ヒト大腸癌幹細胞の選択的傷害、排除による癌由来オルガノイドの退縮効果

