

論文の内容の要旨

論文題目 増殖因子受容体アダプター蛋白 FRS2 β による癌幹細胞とニッチ制御の分子機構

氏名 町田 雪乃

癌幹細胞が、癌組織全体を作る元になっているという「癌幹細胞説」が注目されている。受容体チロシンキナーゼシグナルの主要な経路の一つは、ERK を活性化する経路である。我々は、これまでに FRS2 β アダプターが、細胞内で活性化した ERK と結合して、ERK の核移行を阻害するため、ErbB-ERK 経路をフィードバックして抑制する因子であることを示してきた。今回、FRS2 β ノックアウトマウスを作製し、ErbB2 の過剰発現により乳癌を発症する MMTV-neu マウスとの掛け合わせを行い、ErbB2-ERK 経路の過剰な活性化の影響を調べた。その結果、FRS2 β ノックアウトマウスに発症した乳癌は、増殖が遅く、野生型マウスの方が早く死亡した。このことより、FRS2 β が ErbB2 誘導乳癌の発癌において重要な役割を果たしていることが示唆された。実際に、FRS2 β ノックアウトマウスにおいて乳癌細胞の sphere 形成率が下がっていることから、FRS2 β による ErbB の過剰発現の抑制が乳癌幹細胞の維持に必要であることが示唆される。FRS2 β は正常乳腺の腺上皮細胞においてごくわずかに発現している。FACS 解析により、ノックアウトマウスでは乳腺上皮前駆細胞を含む CD24^{high} CD49f⁺細胞分画が減少していた。さらに、FRS2 β ノックアウトマウスは野生型マウスと比較して乳腺細胞の sphere 形成率が下がっていた。Sphere のマイクロアレイ解析と GSEA 解析により、FRS2 β ノックアウトマウスで幹細胞シグネチャーの低下とインターフェロンシグネチャーの低下、MEK-ERK 経路のシグネチャー上昇がみられた。さらに qRT-PCR により FRS2 β ノックアウトマウスでは IGF1、CXCL12、CCL3 など自

己複製やニッチ形成に関わる遺伝子発現の低下、Cytokeratin 8、Cytokeratin 18、Cytokeratin 14 など分化した乳腺細胞に発現する中間径フィラメントの発現上昇が認められた。IGF1、CXCL12、CCL3 は FRS2 β ノックアウトマウスの癌細胞においても発現低下していた。さらに、FRS2 β ノックアウトマウスでは ErbB2 過剰発現により発症した乳癌で癌関連線維芽細胞の量が少ない傾向にあり、癌幹細胞による炎症性ニッチの形成が出来にくくなったことが示唆された。

そして、ヒト乳癌患者の癌幹細胞分画において FRS2 β がより強く発現していた。以上より、FRS2 β を発現している乳腺前駆細胞が乳癌幹細胞に転換し、乳腺前駆細胞だけでなく癌幹細胞の維持に重要な役割を果たしていることが示唆される。乳癌幹細胞が維持されるためには、ErbB2-ERK 経路が、適度なレベルに調整されることが重要であることがわかった。