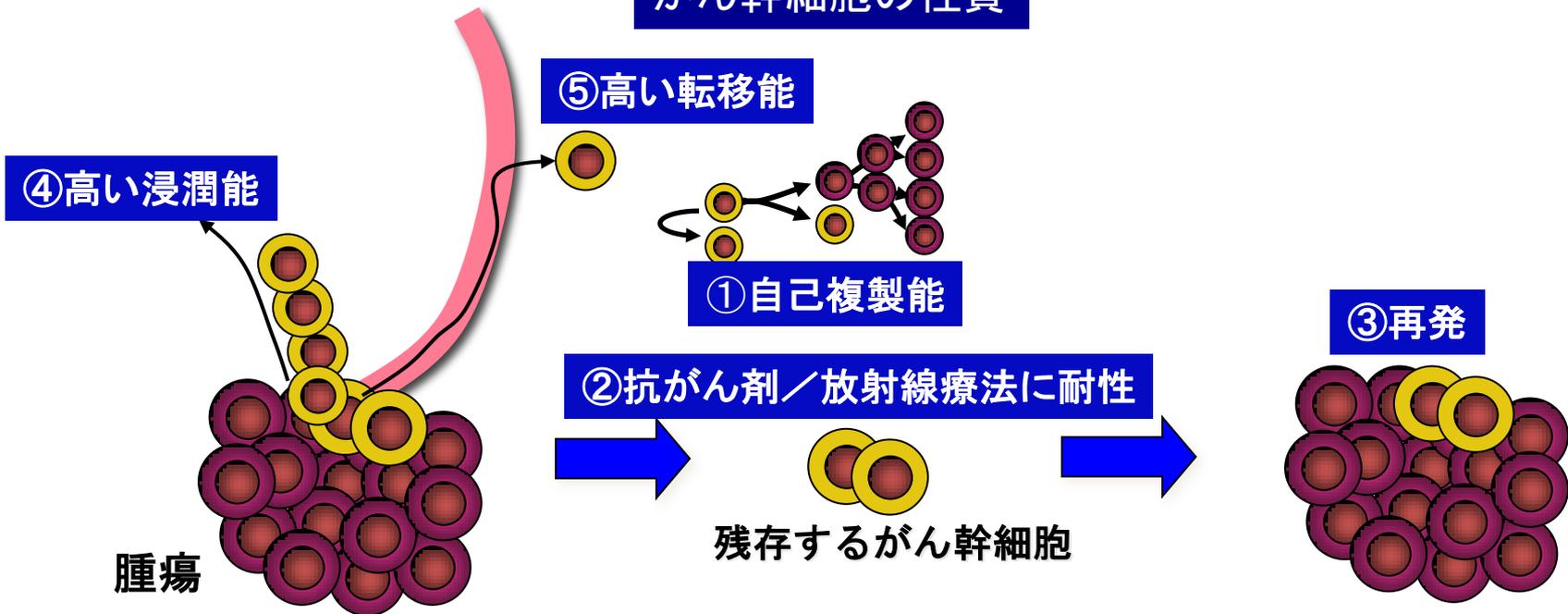


がんは、薬剤に抵抗性を示すがん幹細胞と、がん幹細胞から分化した抗がんにより死滅するがん細胞により構築されています。抗がん剤や放射線治療によっても残存してしまうのが「がん幹細胞」！！この細胞に細胞死を誘導するか完全に休眠させないとがんが進行します。

がん幹細胞の性質



がん組織中のがん幹細胞は

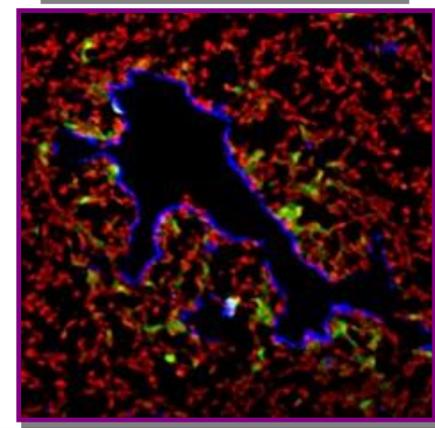
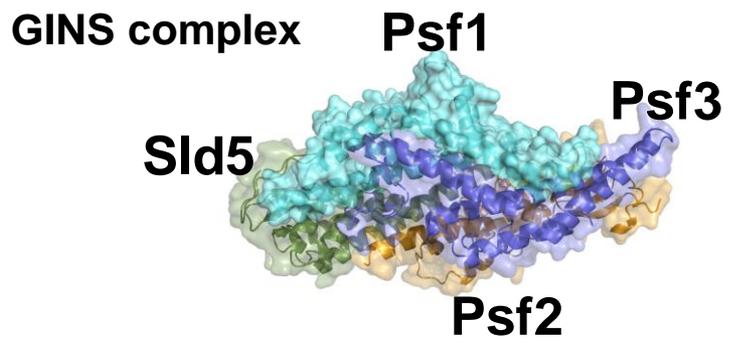
- ①自己複製能力により、自分と同じ細胞を作り
- ②抗がん剤／放射線療法に耐性がある
- ③再発や、④高い浸潤能、⑤転移能を有す

がん幹細胞を標的にした新しいがん治療薬の創出が切望されている

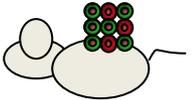
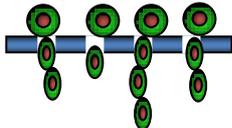
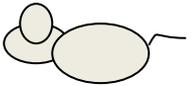
私たちは、がん幹細胞はDNA複製因子GINS複合体のメンバーであるPSF1の発現が亢進していることを発見しました。

(Nagahama et al. Cancer Res 2010)

マウス肺がんモデル



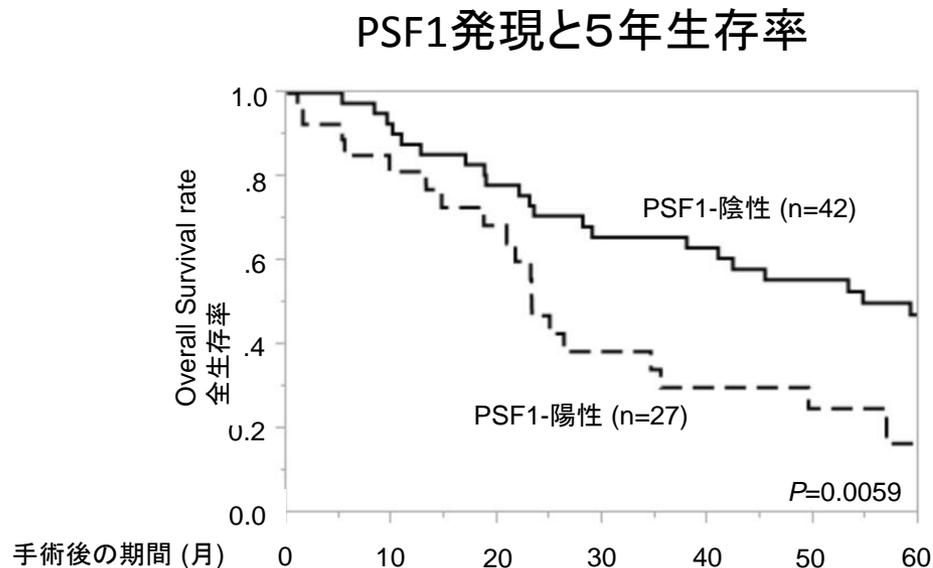
緑に染まっている細胞がPSF1遺伝子の転写活性の高いがん細胞

	少数細胞による造腫瘍能	マトリックス消化能 (浸潤能)	転移能	分類
PSF1陽性 がん細胞 	 高い	強い 	亢進 	がん幹細胞
PSF1陰性 がん細胞 	 弱い	弱い 		がん細胞

PSF1の遺伝子発現の亢進しているがん細胞は、少数細胞でがんを再発させ、他臓器への浸潤能、転移能が高いがん幹細胞といわれる細胞分画であることが判明しました。

肺がん外科手術症例において得られた組織解析で、PSF1陽性の患者さんは5年後に10人中9名が命を落としています、PSF1が陰性であった患者さんの半数は生存していました。

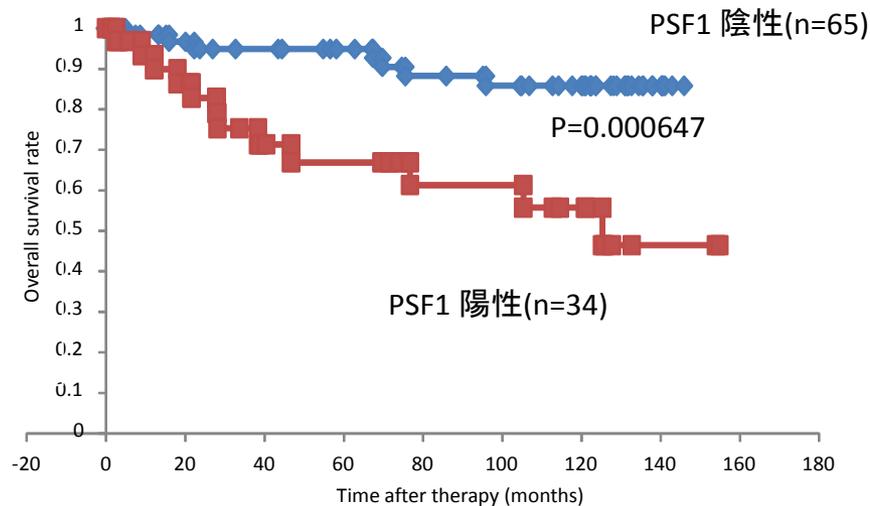
このことからPSF1陰性が陽性に転じることで悪性化が進むと考えられます。



Kanzaki et al. Annals of Surgical Oncology inpress (2016)

前立腺癌においても、PSF1陽性細胞ががん細胞中に存在した患者は5年以内に3割、10年以内に5割が命を落としました。
PSF1が陰性であれば10年後でも9割の方は生存しました。

PSF1の発現と生存率



Tahara et al. Prostate Cancer and Prostatic Disease 18:56-62, 2015

ヒト肺扁平上皮癌の患者(同一)の治療前後の組織を解析するとPSF1陽性のがん細胞は抗がん剤に抵抗性を示して、残存していることがわかります。
この細胞に細胞死を誘導できないと「がん」が再発します。

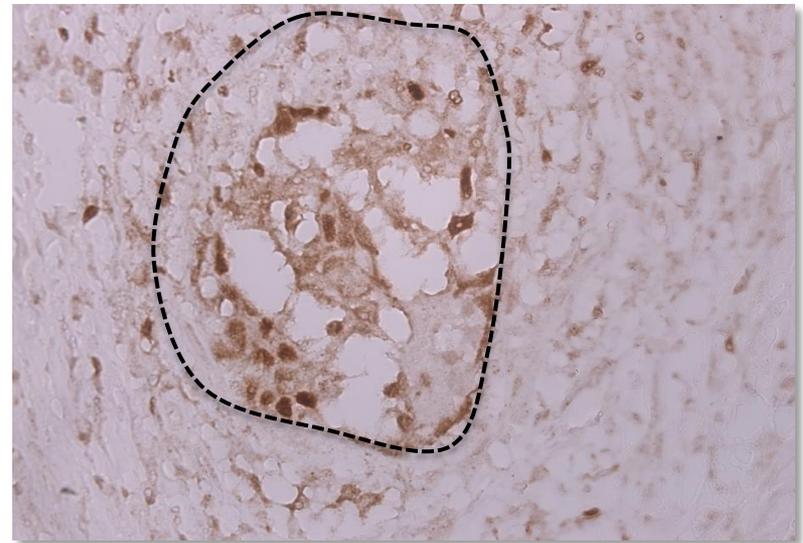
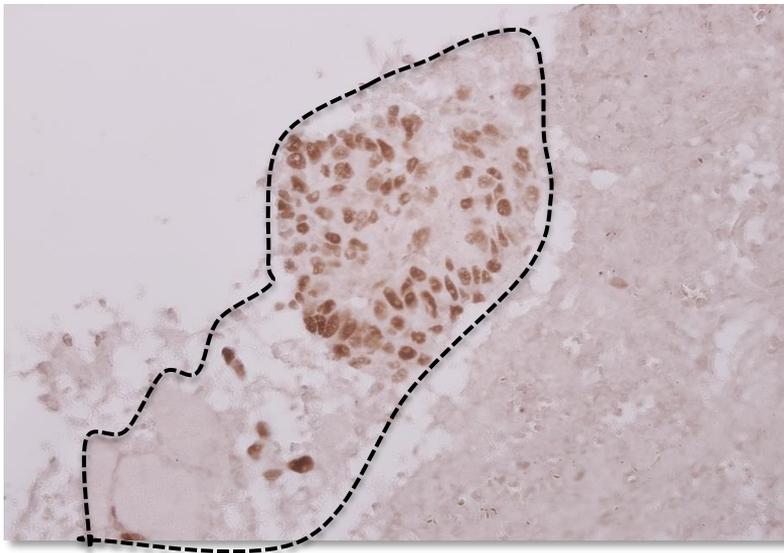
抗がん剤でも死なないのにどうやって殺せばいいのか？

ヒト肺扁平上皮癌
Cisplatin+vinorelbine(抗がん剤治療)

Before



After



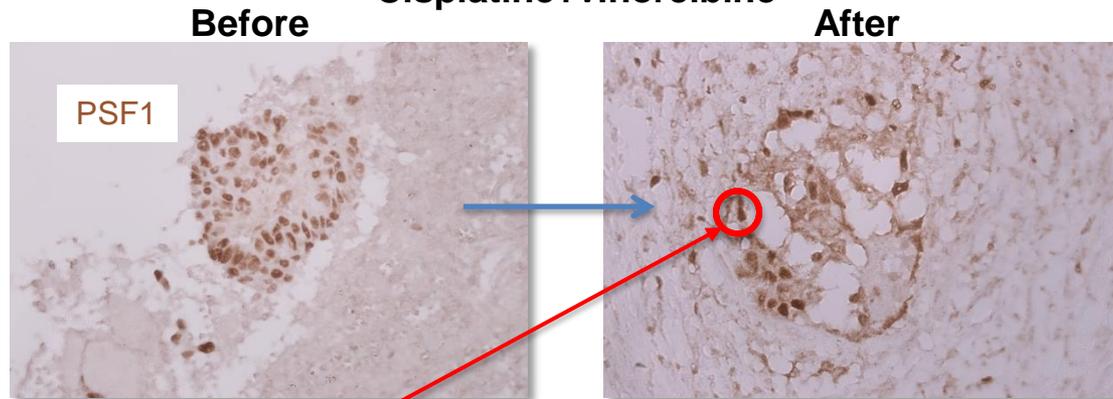
茶色:PSF1 陽性がん細胞(がん幹細胞)

免疫(ワクチン)療法でPSF1陽性がん細胞を殺せる可能性！！

我々は、PSF1陽性のがん細胞表面のMHCクラスI分子に捕捉されているPSF1断片ペプチドを発見し、このPSF1ペプチド投与により、細胞障害性T細胞を活性化して、PSF1陽性がん細胞を殺すことができることを見いだしました。

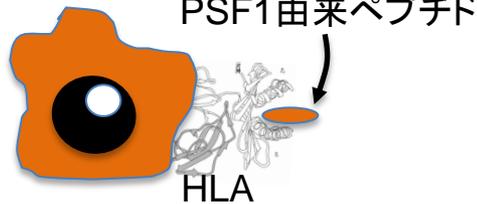
ヒト肺扁平上皮癌

Cisplatin+vinorelbine



抗がん剤治療後もPSF1陽性細胞は残存する

がん幹細胞



PSF1由来ペプチド

HLA

がん幹細胞でHLAに結合して
抗原提示するPSF1由来ペプチド
を5種同定。

DC・樹状細胞



PSF1ペプチドワクチン注射

CTL活性化

TCR



がん幹細胞攻撃

CTL