

奨励賞受賞者の横顔紹介（日本語での研究内容の紹介）

受賞年度【領域】：2024 年度【基礎】

受賞者氏名（所属先）：沖田結花里（筑波大学医学医療系実験病理学）

受賞課題：GPNMB によるがん幹細胞性誘導を介した腫瘍形成機構の解明



【研究内容紹介】

がんの根治を妨げる原因として、がん組織中の数%存在する「がん幹細胞」が挙げられます。がん幹細胞は自身の数は少ないですが、異なる性質をもつがん細胞を生み出す能力を有しており、がんの不均一性はがん幹細胞に起因すると考えられています。またがん幹細胞は、抗がん剤や放射線治療に対して抵抗性を示し、治療後の再発や転移の原因になると考えられています。

私たちはこれまでに乳がんの新たな発生機構として、転写因子 MAFK と MAFK によって発現が亢進する膜糖タンパク質 GPNMB 経路を見出し、上皮間葉転換（EMT）の誘導を介して、乳がんの腫瘍形成および転移形成に寄与することを報告しました（*Science Signaling*, 2017）。EMT は細胞の運動や浸潤だけではなく、がん幹細胞性の獲得にも関与していることが知られています。私たちの研究によって、GPNMB が腫瘍または三次元培養スフェア中の一部の細胞でのみ、細胞表面に強く発現し、がん幹細胞性を誘導することが明らかになりました。また低頻度ではありますが、非がん幹細胞であると考えられる細胞表面 GPNMB 陰性細胞からも腫瘍が形成され、その腫瘍は細胞表面 GPNMB 陽性/陰性細胞が混在する不均一な細胞集団であることが分かりました。つまり細胞表面 GPNMB はがん幹細胞性を誘導することで、非がん幹細胞からがん幹細胞へのスイッチングを引き起こし、がん細胞の可塑性に関与していることが示唆されました（*Cancer Research*, 2018）。さらに GPNMB のドメイン/モチーフ解析の結果、細胞外領域にある Kringle-like ドメイン（KLD）、また細胞内領域に2つのリン酸化部位を同定し、がん幹細胞性誘導に重要であることを報告しました（*Cancer Research*, 2018; *Cancer Science*, 2019; *Cancer Science* 2021）。この一連の研究成果は、受容体以外の膜タンパク質による上皮間葉転換の誘導、そしてがん幹細胞性誘導と腫瘍形成をつなぐものであり、今後がん幹細胞を特異的に殺傷するがん治療薬の開発につながる成果であると考えます。

これまで乳がんモデルを用いた検討を続けてきましたが、有効な分子標的治療薬が望まれる咽頭がんにおける GPNMB の作用について

でも発表し（*Cancer Science*, 2020）、また非筋層浸潤型膀胱がんが浸潤能を獲得する際に GPNMB が重要な役割を果たしていることも報告しました（*Pathology International*, 2024）。

