

大腸がん幹細胞包括的トランスクリプトーム —患者の予後を予測できるシグネチャ—

概要

京都大学大学院医学研究科武藤誠連携大学院教授（兼：田附興風会医学研究所北野病院所長）、柿崎文彦同特定助教らの研究グループは、大腸がん総合シグネチャ（GCS）と呼ばれる実用的な予後指標を同定しました。

57株の患者由来大腸がん幹細胞（CRC-SC）の mRNA 発現プロファイルを正常大腸上皮幹細胞（NCE-SC）と比較した結果、5つのCRCサブタイプを特定しました。1つ目のCRC-SCサブタイプでは、*MUC12*、*PIGR*、*PLA2G2A*、*SLC44A4*、*ZG16*の発現が増加していました。² 残りの4つのサブタイプでは、NCE-SCと比較して、*DEFA6*、*BST2*、*MAGEA6*、*IGF2*の発現が著しく増加していました。³ 各遺伝子の発現はそれぞれ患者の転帰に影響を与えました。⁴ さらに、5つのサブタイプ特異的シグネチャを統合することで、大腸がん総合シグネチャ（GCS）と呼ばれる実用的な予後指標が得られ、各患者に個別化された予測シグネチャが提供されるようになりました。⁵ 本研究成果は、2025年10月31日に日本の国際学術誌 *Cancer Science* にオンライン掲載されました。

1. 背景

大腸がん（CRC）は、世界で2番目に致死率の高いがんであり、悪性腫瘍としては3番目に罹患率の高いがんです。分子サブタイピングと転帰との相関を含む、予後診断の確立が求められています。腫瘍微小環境（TME）は動的に変化するのに対し、がん幹細胞（または腫瘍起始細胞）におけるいわゆるドライバー遺伝子変異は比較的安定しているようです。しかし、がん患者の転帰に関連する多くの遺伝子の発現は、遺伝的／ゲノムのメカニズムだけでなく、エピジェネティックメカニズムの影響も受けていると考えられます。コンセンサス分子サブタイプ（CMS）に代表されるように、多数のCRC組織サンプルの mRNA 発現が解析され、分類されてきました。こうした解析のほとんどは、新鮮凍結ブロックまたは FFPE ブロック由来のCRC腫瘍組織を用いて行われてきました。これは、CRC組織ががん上皮細胞と間質細胞の両方から構成されているにもかかわらず、腫瘍の発現プロファイルを比較的高い純度で容易に取得できる最も現実的な方法です。しかしながら、これらの研究結果は、患者の予後予測を臨床サービスに実用的に応用するには限界があります。個々の患者の予後予測に役立つ、より包括的かつ臨床的に有用なマーカーとそのシグネチャが必要です。

2. 研究手法・成果

より直接的な方法で大腸がん上皮を整理して解析するために、我々は最近、200人以上の患者から約90%の効率で間質非依存性スフェロイドとして大腸がん幹細胞（CRC-SC）と正常大腸上皮幹細胞（NCE-SC）のライブラリーを構築し、培養細胞および異種移植片として解析しました。これらのCRC-SC株は、対数増殖状態に維持されていたため、クローン性だけでなく細胞周期分布に関しても比較的均質な細胞集団で構成されていました。したがって、CRC-SCとNCE-SCを比較することで、患者の転帰をより正確に予測でき、CSC特異的遺伝子発現レベルの真の変化である調節異常遺伝子を特定できる可能性があります。

3. 波及効果、今後の予定

本研究では、他の分子サブタイプや予測シグネチュアよりも効率的に大腸がん患者の予後を予測する新たな発現シグネチュアを定義しました。これらの新たなシグネチュアは、腫瘍組織の発現データとよく適合します。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金（JP18H02639 三好弘之、JP21K06948 柿崎文彦）、科学技術振興機構先端研究技術創出プログラム（ST261001TT 武藤誠）、日本医療研究開発機構革新的がん医療実用化研究（ck0106195h 武藤誠）、京都大学産学連携本部京都大学ベンチャーインキュベーション（武藤誠）、および京都大学医学部臨床研究推進機構（iACT）の支援を受けて実施されました（武藤誠）。

<用語解説>

1.

トランス(クリプ)トーム：ある特定の条件下にある細胞に存在するすべての mRNA（メッセンジャーRNA）の総体を指します。

予後：病気や怪我の治療後の経過や見通しを意味します。

シグネチュア：特定のグループ（健常者やがん患者など）を分類する際に特徴的な遺伝子のセットです。

がん幹細胞：がんの増殖、浸潤、再発の根源と考えられており、従来の化学療法や放射線療法に耐性を持つことが多いです。

2.

mRNA（メッセンジャーRNA、伝令 RNA）：DNA の遺伝情報をタンパク質合成の場へ伝える役割を担う一本鎖のリボ核酸（RNA）です。

MUC12：結腸や小腸などの正常な粘膜上皮細胞に発現する膜結合性ムチンで、がん細胞にも発現するタンパク質です。

PIGR：体内で分泌される免疫グロブリン A と M（ポリメリック免疫グロブリン）の輸送（経細胞輸送）を助ける重要な役割を担っており、主に消化管などの粘膜上皮細胞に存在します。

PLA2G2A：グリセロリン脂質を加水分解して遊離脂肪酸とリゾリン脂質を産生する役割を持ち、肺線維症の進行、大腸がん、膵臓がんなど、さまざまな疾患に関連しています。

SLC4A4：ナトリウム重炭酸共輸送体（NBCe1）をコードする遺伝子であり、細胞内の pH 調整や、腎臓における重炭酸イオンの再吸収などに関与しています。

ZG16：タンパク質の輸送、炭水化物の結合、およびペプチドグリカンの結合を可能にします。

3.

DEFA6：別名として HD-6 とも呼ばれ、小腸のパネト細胞に発現する、抗菌ペプチドの一種です。

BST2：脂質ラフト関連タンパク質であり、テザリンとしても知られています。

MAGEA6：がん・精巢抗原に属する遺伝子の一種で、がんの進行や薬剤耐性に関与しています。

IGF2：インスリンに構造が似たペプチドホルモンで、主に胎児期の成長に関与します。

4.

転帰：病気や怪我などの治療における経過や最終的な結果を指します。

5.

個別化：一人ひとりの違いやユニークな個性に着目し、その人に最適なアプローチや対応をすることです。

<研究者のコメント>

本研究プロジェクトは、武藤が教授職を定年退職後に国際高等教育院の特定教授として再雇用された頃に、京大病院外科学教室（当時坂井義治教授、その後小濱和貴教授）と協力して、京大病院で手術摘出された大腸がん組織から幹細胞を培養して開始したプロジェクトで、この間、外科大学院生の学位論文研究として約6題のテーマで研究をまとめて国際誌に論文発表する傍ら、実臨床に即した全貌を把握するため200症例以上の患者組織から幹細胞株を確立蓄積し、発現遺伝子による予後との関係を示すサブタイプを検索して個々の患者に適用できるシグネチャスコアを確立した。この間約10年の歳月を費やし、既存の方法では得られない統計的確らしさを得ることができた。既に欧米の企業から臨床サービスとして商用化されている方法に比べ、格段に優れていることが統計値から推測できる。

<論文題目と著者>

原文：**Comprehensive Colorectal Cancer Stem Cell Transcriptomic Signatures That Can Predict Patient Prognostic Outcomes**

和訳：**大腸がん幹細胞の包括的トランスクリプトーム解析：患者の予後を予測できるシグネチャ**

著者：Fumihiko Kakizaki（柿崎文彦）, Hiroyuki Miyoshi（三好弘之）, Takehito Yamamoto（山本健人）, Tomonori Morimoto（森本智紀）, Hiroyuki Matsubara（松原弘之）, Shoichi Kitano（北野翔一）, Tadayoshi Yamaura（山浦忠能）, Hisatsugu Maekawa（前川久嗣）, J B Brown（J.B. ブラウン）, Tosiya Shun Sato（佐藤俊哉）, Kazutaka Obama（小濱和貴）, Yoshiharu Sakai（坂井義治）, Kenji Kawada（河田健二）, Makoto Mark Taketo（武藤 誠）

掲載誌：Cancer Science 31 Oct. 2025, DOI：<https://doi.org/10.1111/cas.70235>

<参考図表>

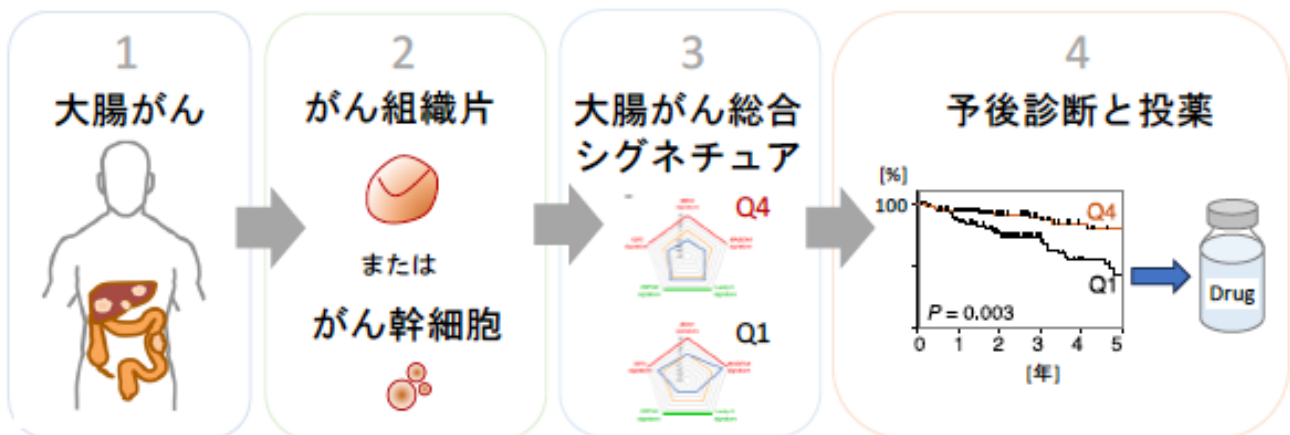


図. 大腸がん総合シグネチャの使用例