

iNOSは、TACE/ADAM17依存的Notchシグナルを介して、CD24+CD133+肝癌幹細胞形質を亢進させる

Wang R, Li Y, Tsung A, et al.
iNOS promotes CD24+CD133+ liver cancer stem cell phenotype through a TACE/ADAM17-dependent Notch signaling pathway.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 ; 115 : E10127-E36.

肝細胞癌をはじめ種々の腫瘍組織には、一般的な幹細胞と類似の性質を持つ癌幹細胞(cancer stem cell ; CSC)が存在し、発癌、再発、転移などに関与している。一酸化窒素(nitric oxide ; NO)はCSCを維持・誘導する因子の一つであり、癌組織中のeNOS陽性細胞の近傍に幹細胞マーカー陽性細胞が存在することやCSC自身がiNOSを発現し、幹細胞性の維持に利用していることなどが報告されている。

過去に本論文の著者らは、肝細胞がiNOSによって産生されたNOにより、TACE/ADAM17が活性化されることを明らかにした。ADAM17は、幹細胞性維持に重要なシグナル分子であるNOTCHの活性化にかかわるプロテアーゼである。そこで本論文では、肝細胞癌におけるTACE/ADAM17依存的NOTCHシグナルとCSCとの関係について調べている。

まず著者らは、肝細胞癌のCSCとして、腫瘍組織あるいは細胞株からCD24とCD133の両陽性細胞を調製し、これらの細胞ではiNOSが高発現していること、iNOSのノックダウンあるいは阻

害剤により腫瘍組織形成能が有意に低下することを示した。また肝癌細胞株でiNOSを過剰発現させると、産生されたNOによってcGMP/PKG経路が活性化し、ADAM17によるNOTCH1の切断が増加することを明らかにした。さらに肝細胞癌患者の腫瘍組織におけるiNOS発現は、CD24やCD133の発現、脈管浸潤、予後不良と有意に相関することが示された。

肝細胞癌のCSC維持・誘導におけるNOTCHシグナルの重要性はこれまで多く報告されているが、CSCにおけるNOTCH活性化メカニズムについては十分には解明されていなかった。本論文は肝細胞癌のCSCにおいて、NOがNOTCHシグナルの活性化にかかわることを明らかにし、さらにiNOS抑制による肝細胞癌治療効果を動物実験により明らかにした。CSCにおけるNOTCHシグナル活性化メカニズムの解明が、今後さらに進むことが期待される。

鳥取大学大学院医学系研究科遺伝子医療学部門
土谷 博之, 汐田 剛史