

ゲルでがんの親分を見つけ出す： がん幹細胞の迅速誘導法の開発にはじめて成功

～がんの再発予防，がん根絶新治療薬の開発に期待～

ポイント

- ・ DN ゲルが，24 時間でがん細胞を先祖返りさせて，がん幹細胞を誘導することに成功。
- ・ ゲルによるがん細胞の先祖返り（リプログラミング）は，ハーブ(HARP)現象と命名。
- ・ がん幹細胞は治療抵抗性，再発の原因。ゲルはがん診断・根絶薬剤開発の基盤となることが期待。

概要

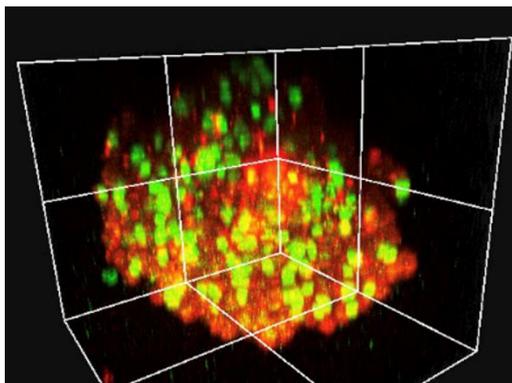
北海道大学大学院医学研究院腫瘍病理学教室兼北海道大学化学反応創成研究拠点(WPI^{*1}-ICReDD^{*2})の田中伸哉教授，同大学院先端生命科学研究院の龔 劍萍（グンチェンピン）教授，安田和則名誉教授，国立がん研究センター研究所の間野博行所長らの研究グループは，ハイドロゲルが24時間という極めて短時間で，がん細胞を先祖返りさせて，がん幹細胞^{*3}を誘導することを発見しました。

今回実験に用いたのは，2つの分子が網目状に組み合わさり合成されたダブルネットワーク（DN）ゲル^{*4}です。DNゲルの上にごがん細胞をまくと，24時間以内にごがん幹細胞のマーカーのSOX2, OCT3/4（ノーベル医学・生理学賞を受賞した山中ファクター^{*5}）が増加し，がん幹細胞が誘導されることがわかりました。がん幹細胞は，治療抵抗性で，何年もからだの中にとどまり再発の原因となります。がん幹細胞の検出は研究レベルでは盛んに行われていますが，未だに臨床応用されていません。

今回，がんの手術検体を用いて，再発のもととなるがん幹細胞の性質を明らかにしました。この方法を用いれば，がんの再発予防薬が個別に決定できる可能性があります。がんは初回手術から10年後に再発することがありますが，再発を防止するがん幹細胞治療薬の開発に貢献することが期待されます。また，根治薬の開発を通して悪性中皮腫，悪性脳腫瘍，肺癌などの悪性度の高いがんの予後を改善することが期待されます。

国内及び国際（米国）特許を出願中で，ICReDD及びGI-CoREソフトマターグローバルステーション^{*6}の融合研究の成果です。

なお，本研究成果は，日本時間2021年3月30日（火）午前1時公開のNature Biomedical Engineering誌にオンライン掲載されました。



DNゲルによって誘導されたがん幹細胞（円形の緑色が個々の細胞）

【背景】

現在、我が国のがん死亡者数は年間 38 万人に達しており死因の第 1 位で、2 人に 1 人はがんになり、3 人に 1 人はがんで亡くなり、がんの克服は医療の最大の課題です。2019 年からがんゲノムパネル検査が開始され、数多くのがん患者さんが分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害剤などで治療されています。しかし、がんの 5 年生存率は約 66% で根治には至っていません。その理由は、がん組織の中に化学療法や放射線療法に耐性を示すがん幹細胞が存在し、遠隔転移や数年後の再発の原因となるからです。

現在世界中でがん幹細胞を検出する方法が盛んに研究されていますが、臨床応用されているものはありません。がんの種類によってがん幹細胞の性質が様々で多様性があることが実用化されない原因です。今回の成果は、短時間で簡単にがん幹細胞を誘導することができるため、実臨床への応用が期待されます。

【研究手法】

今回実験に用いたのは、北海道大学先端生命科学研究院の龔教授が開発した、2 つの化学物質が網目状に組み合わさって作製されたダブルネットワーク (DN) ゲルです。2 つの化学物質とはアクリルアミド・プロパンスルホン酸とジメチルアクリルアミドです。これらの化学物質は、乳液などに使われている身近なものです。

方法は簡単で、特別な培養液は必要なく、ゲルの上にごん細胞をまくだけで、24 時間以内に急速に球状の形を形成して、がん幹細胞マーカーが増加することがわかりました。がん幹細胞マーカーとは SOX2、OCT3/4 など、2012 年ノーベル医学・生理学賞を受賞した山中ファクターです。DN ゲルによって誘導されたがん幹細胞は 500 個という少数の細胞でもマウスの体の中で大きな腫瘍を作ることからがん幹細胞性を持つことがわかりました。この方法は、現在国内特許及び国際特許が出願されています。

【研究成果】

DN ゲルは、肺がん、乳がん、肝がん、膵がん、大腸がん、中皮腫、肉腫、悪性脳腫瘍、髄膜腫などの多くのがんで、がん幹細胞を誘導することがわかりました。詳しい解析を行うと、ゲルによるがん幹細胞誘導には、ゲルにまいてから数時間の早い段階ではイオンチャネル受容体の働きが重要で、12 時間以降は、オステオポンチンの働きが必要なことがわかり、ゲルからの段階的な刺激によって先祖返り (リプログラミング^{*7}) が進行することがわかりました。この現象は、ハイドロゲル活性化リプログラミング (HARP) すなわちハープ現象^{*8} と命名されました。悪性脳腫瘍の手術材料に由来するがん細胞は、DN ゲルの上で培養すると血小板増殖因子受容体を発現することが判明し、それに対する分子標的薬を使用すると細胞死が誘導されました。

よってこの方法を用いれば、患者個別に治療薬を選択できる可能性があります。また、悪性脳腫瘍と膀胱癌の細胞を用いて、約 400 種類の抗がん剤を調べたところ、がん幹細胞を選択的に消滅させる治療薬の候補を見つけることができました。今後、何万種類という大規模な薬剤ライブラリーをスクリーニングすることで、がん幹細胞に対する特効薬の開発が期待されます。

【今後への期待】

がん幹細胞が極めて短時間で誘導できることは、がん患者さんの生検検体を用いて、再発のもととなるがん幹細胞の性質を明らかにすることができるため、初発の段階で、患者さんごとに個別に将来の再発予防薬がわかる可能性があります。また、乳がんなど初回手術から 10 年後の再発などということが

ありますが、そのような再発を防止するがん幹細胞治療薬の開発に貢献することが期待されます。

さらに、中皮腫、悪性脳腫瘍、肺癌などのがん幹細胞を根絶する治療薬を同定することにより、これらの悪性腫瘍の予後の改善の可能性があります、このゲル基盤は将来のがん医療の様々な方向での発展の基盤となることが期待されます。

【謝辞】

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の次世代がん医療創成事業の支援を受けて実施しました。

論文情報

論文名	Rapid reprogramming of tumour cells into cancer stem cells on double-network hydrogels (DNゲルによるがん幹細胞へのリプログラミング誘導)
著者名	鈴鹿 淳 ^{1,2} , 津田真寿美 ^{1,2,8} , 王 磊 ^{1,2} , 高阪真路 ³ , 岸田佳倫 ¹ , 仙葉慎吾 ⁴ , 杉野弘和 ¹ , 油谷幸代 ⁵ , Martin Frauenlob ^{2,6} , 黒川孝幸 ^{2,7} , 小島進也 ³ , 上野敏秀 ³ , 近江谷克裕 ⁵ , 間野博行 ³ , 安田和則 ^{2,4} , 龔 劍萍 ^{2,7,8} , 田中伸哉 ^{1,2,8} (1 北海道大学大学院医学研究院腫瘍病理学教室, 2 北海道大学国際連携研究教育局 (GI-CoRE) ソフトマターグローバルステーション, 3 国立がん研究センター研究所細胞情報学分野, 4 北海道大学大学院医学研究院スポーツ医学分野, 5 国立研究開発法人産業技術総合研究所, 6 北海道大学大学院生命科学院, 7 北海道大学大学院先端生命科学研究院, 8 北海道大学化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD))
雑誌名	Nature Biomedical Engineering (Nature 系の生体医工学の専門誌)
DOI	10.1038/s41551-021-00692-2
公表日	日本時間 2021 年 3 月 30 日 (火) 午前 1 時 (英国時間 2021 年 3 月 29 日 (月) 午後 4 時) (オンライン公開)

お問い合わせ先

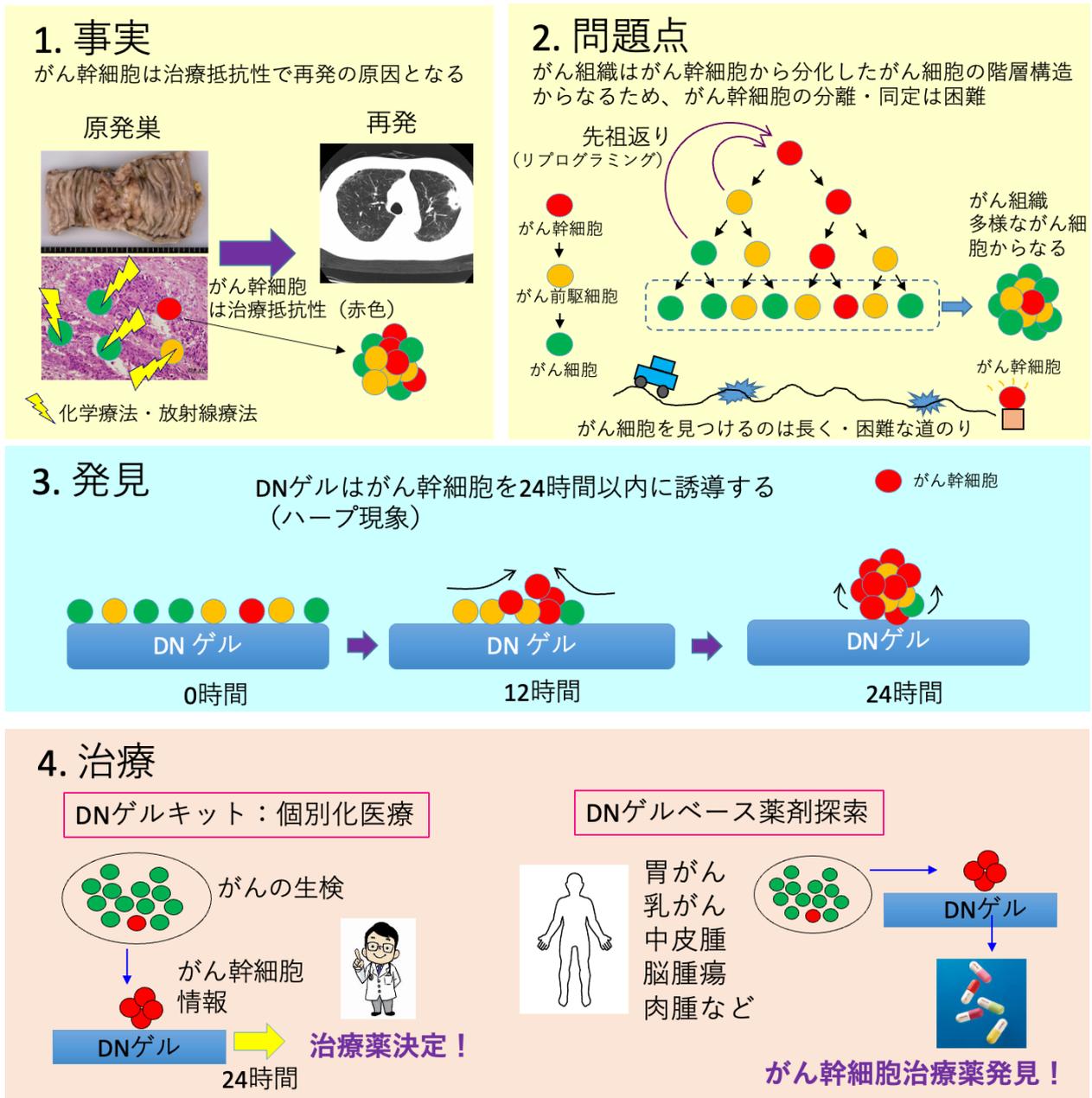
北海道大学大学院医学研究院/化学反応創成研究拠点(ICReDD) 教授 田中伸哉 (たなかしんや)
TEL 011-706-5052 FAX 011-706-5902 メール tanaka@med.hokudai.ac.jp
URL (医学研究院) <http://patho2.med.hokudai.ac.jp>
(ICReDD) <https://www.icredd.hokudai.ac.jp>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)
TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp
国立研究開発法人国立がん研究センター企画戦略局広報企画室 (〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1)
TEL 03-3542-2511 (代表) メール ncc-admin@ncc.go.jp

【参考図】

図. DN ゲルによって誘導されたがん幹細胞 (円形の緑色が個々の細胞)



【用語解説】

*1 WPI … 文部科学省が進める世界トップレベル研究拠点プログラム。World Premier International (WPI) Research Center Initiative の略称。



*2 ICReDD … アイクレッド。2018年10月に北海道大学に設置されたWPIプログラムの化学反応創成研究拠点。Institute for Chemical Reaction Design and Discovery の略称。



*3 がん幹細胞 … がんの元となる細胞で、薬物療法や放射線療法に耐性を示し、再発の原因となる細胞。

*4 ダブルネットワーク (DN) ゲル … ダブルネットワーク(double network)ハイドロゲルのこと。

*5 山中ファクター … Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc の 4 遺伝子の総称。

*6 GI-CoRE ソフトマターグローバルステーション … 国際連携研究教育局 (GI-CoRE) は、北海道大学の強みや特色を活かした国際連携研究・教育の推進と部局が独自に進める国際連携研究・教育の支援を目的として設置された組織。研究領域ごとの活動拠点である「グローバルステーション (GS)」を置く。ソフトマターグローバルステーションは 2016 年 4 月に設置された。



*7 リプログラミング … 分化した細胞がより未分化な状態に初期化されること。

*8 ハーブ現象 … ハイドロゲル誘導リプログラミング (**hydrogel activated reprogramming**) 現象のこと。