

がん幹細胞をゲルで迅速誘導

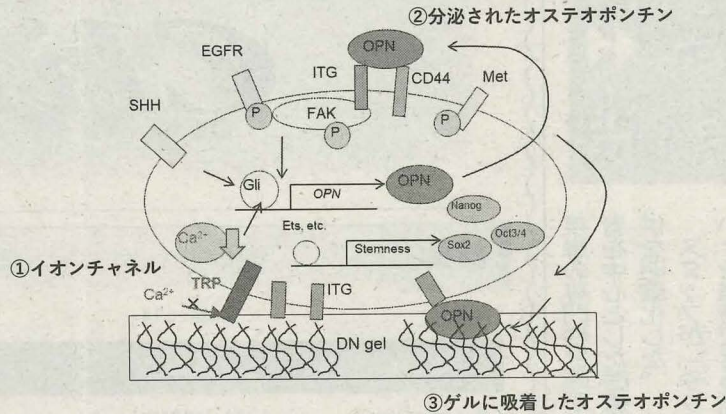
北大腫瘍病理学
田中教授ら

24時間以内に初期化

個別化医療・新薬の基盤に

北大腫瘍病理学教室兼化学反応創成研究拠点(ICReDD)の田中伸哉教授、先端生命科学研究所の眞剣洋教授、安田和則名誉教授(八木整形外科病院名誉院長)、国立がん研究センター研究所の関野博行所長らの研究グループは、がん細胞をハイドロゲル上で培養することでリプログラミング(初期化)が促され、がん幹細胞を24時間以内の極めて短時間で誘導できることを発見した。「HARP(ハーブ)現象」と命名したこの方法を活用することで、個別化医療への応用やがん幹細胞治療薬開発につなげるほか、再生医療等を組み合わせた新学問領域「マテリアルゲノミクス」を確立し、医学・生物学のイノベーションを目指している。

DNゲルによるがん幹細胞への先祖返りのしくみ



- ①超早い反応: イオンチャネル (TRP)
- ②早い反応: 分泌されたオステオポンチン (OPN)
- ③遅い反応: ゲルに吸着したオステオポンチン (OPN)

グループが研究に用いたハイドロゲルは、眞教授が開発した「ダブルネットワイク(DN)ゲル」。アクリルアミド・メチルプロパンスルホン酸とジメチルアクリルアミドという2つの化学物質を網目状に組み合わせて作製されており、高強度の力学物性を持つほか、軟骨組織再生を誘導する関節治療

後も体内にとどまり、遠くまで移動し、何年後かの再発の原因になる。再発予防に役立つ。がん幹細胞は治療抵抗性で、通常のがん細胞が隔転移や何年後かの再発の原因になる。再発予防に役立つ。がん幹細胞は治療抵抗性で、通常のがん細胞が隔転移や何年後かの再発の原因になる。再発予防に役立つ。

用材料の実用化研究も進められている。実験では、特別な培養液を使用することなく、がん細胞をDNゲル上にまくだけで細胞が急速に球状に凝集し、Sox2やOct3/4などのがん幹細胞マーカー(山中ファクター)が急増。多くのがん細胞が24時間以内にがん幹細胞に初期化された。さまざまながん種でも同様の現象が観察されており、グループはこの現象を「ハイドロゲル活性化リプログラミング(HARP)現象」と名付けた。

内に取り込まれたカルシウムイオンによって遺伝子発現が急速に変化。幹細胞マーカーやさまざまな酵素が活性化し、オステオポンチンが分泌され、細胞を刺激することで初期化が進む。24時間以内でゲルに吸着したオステオポンチンがさらに作用を促すという、段階的な刺激で初期化が進行していた。

マウスに注入したところ、少数の500個でも体内内で大きな腫瘍を形成。1細胞RNA配列解析法を用いて従来法で誘導されたがん幹細胞と同様の遺伝子発現パターンを持つことが確認された。従来法は高価な機器や培養液が必要で誘導まで数週間かかるが、HARP現象を活用すれば安価で迅速な初期化が可能となる。現在、誘導されたがん幹細胞

研究では、実際に悪性脳腫瘍患者由来細胞からがん幹細胞を誘導し、最適な分子標的薬を予測した。「ゲル病理診断報告書のようなかたちでシステマティックに行い、応用を検証していきたい」と田中教授は話す。企業とタッグを組んでがん幹細胞治療薬の開発も目指している。今回の研究では膀胱がんの細胞を用い、文部科学省科学研究費が特定領域支援班の薬剤ライブラリーによるスクリーニングを実施。約400種類の抗がん剤を試したところ、がん幹細胞だけを選択的に死滅させる治療薬候補が見つかった。今後は大学や企業の持

をマウスに注入したところ、少数の500個でも体内内で大きな腫瘍を形成。1細胞RNA配列解析法を用いて従来法で誘導されたがん幹細胞と同様の遺伝子発現パターンを持つことが確認された。従来法は高価な機器や培養液が必要で誘導まで数週間かかるが、HARP現象を活用すれば安価で迅速な初期化が可能となる。現在、誘導されたがん幹細胞

日米で出願中という。研究は日本医療研究開発機構(AMED)の次世代がん医療創生研究事業「バイオマテリアルを用いたがんの不均一性制御の研究開発」(研究開発代表者・田中教授)の一環として行われ、成果は3月に英電子専門誌「Nature Biomedical Engineering」に掲載された。

研究では、実際に悪性脳腫瘍患者由来細胞からがん幹細胞を誘導し、最適な分子標的薬を予測した。「ゲル病理診断報告書のようなかたちでシステマティックに行い、応用を検証していきたい」と田中教授は話す。企業とタッグを組んでがん幹細胞治療薬の開発も目指している。今回の研究では膀胱がんの細胞を用い、文部科学省科学研究費が特定領域支援班の薬剤ライブラリーによるスクリーニングを実施。約400種類の抗がん剤を試したところ、がん幹細胞だけを選択的に死滅させる治療薬候補が見つかった。今後は大学や企業の持

新学問領域を確立へ

今回の成果を受けて、グループが目指すのは個別化医療への応用だ。わが国は2019年に遺伝子パネル検査が保険適用

され、国を挙げてがんゲノム医療が推進されており、北大病院はがんゲノム医療中核拠点病院に指定されている。ゲルを用

いれば生検検体から24時間以内で幹細胞情報を得ることができ、迅速な治療薬決定につながる可能性がある。今後は大学や企業の持

将来的にはハイドロゲルを基盤として、がん幹細胞に再生医療や神経再生を組み合わせた新たな学問領域「マテリアルゲノミクス」確立を目指し、医学・生物学のイノベーションを展望している。