

解禁時間(テレビ、ラジオ、WEB):平成28年1月29日(金)午後3時(日本時間)
(新聞) :平成28年1月30日(土)付 朝刊

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成28年1月26日

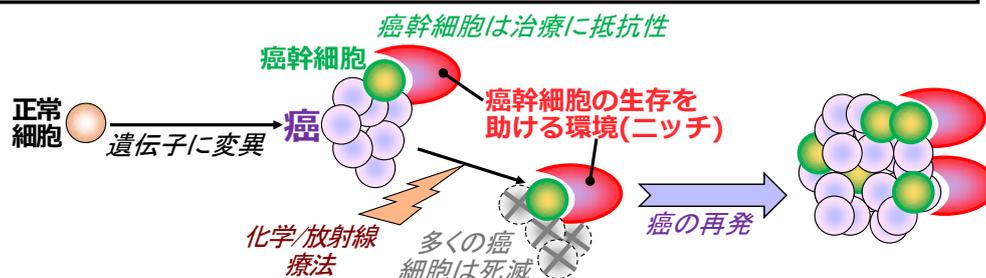
国立大学法人 東京医科歯科大学

「癌幹細胞が癌の根治から逃れる特殊能力について合成ポリマーを用いて解明」
—自ら生存環境を創る癌幹細胞の利己的な仕組みに対する治療法開発に期待—

【ポイント】

- 癌幹細胞は癌の治療抵抗性と再発に関わる細胞で、その生存を維持する微小環境(ニッチ)の破壊は癌の根治をもたらすと期待されていますが、その実態は十分に解明されていません。
- 数百種類の合成ポリマーの中から癌幹細胞ニッチの機能を持つポリマーを同定し、このポリマー結合分子の解析から、脳腫瘍の癌幹細胞ニッチ構成成分として細胞外基質と鉄を特定しました。
- 細胞外基質を分泌する血管内皮細胞に癌幹細胞自身が分化し、鉄を細胞内に蓄えるマクロファージを癌幹細胞が誘導するという、癌幹細胞の利己的な生存戦略の仕組みを明らかにしました。
- 本研究により、世界で初めて人工ポリマーを用いて新たに解明された癌幹細胞の特性を標的とした新規がん根治療法の開発が期待されます。

癌治療における問題点：治療抵抗性の癌幹細胞とニッチの存在による癌再発



本研究の発見：癌幹細胞が自ら生存環境(ニッチ)を創る利己的戦略の存在

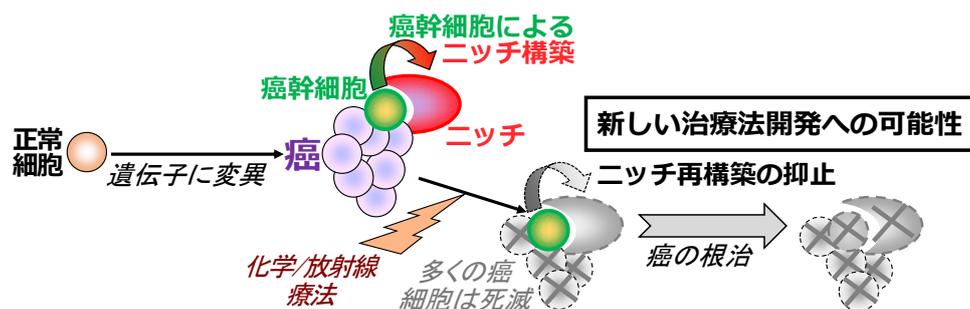


図1. 癌幹細胞によるニッチ構築機構の発見と、それを標的とした癌根治の可能性

東京医科歯科大学難治疾患研究所幹細胞制御分野の田賀哲也教授、榊康一助教らの研究グループは、エジンバラ大学、国立がん研究センター研究所との共同研究で、脳腫瘍の癌幹細胞ニッチを模倣してその生存を助ける人工ポリマーを同定し、それをを用いた解析から、癌組織中に存在する癌幹細胞が自らの生存に好適な環境(癌幹細胞ニッチ)を構築する利己的な生存戦略を執って癌の拡大に至る仕組みをつきとめました(図1)。この研究は文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「癌幹細胞を標的とする腫瘍根絶技術の新構築」の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Stem Cells(ステムセルズ)に、2016年1月29日午前1時(米国東部時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

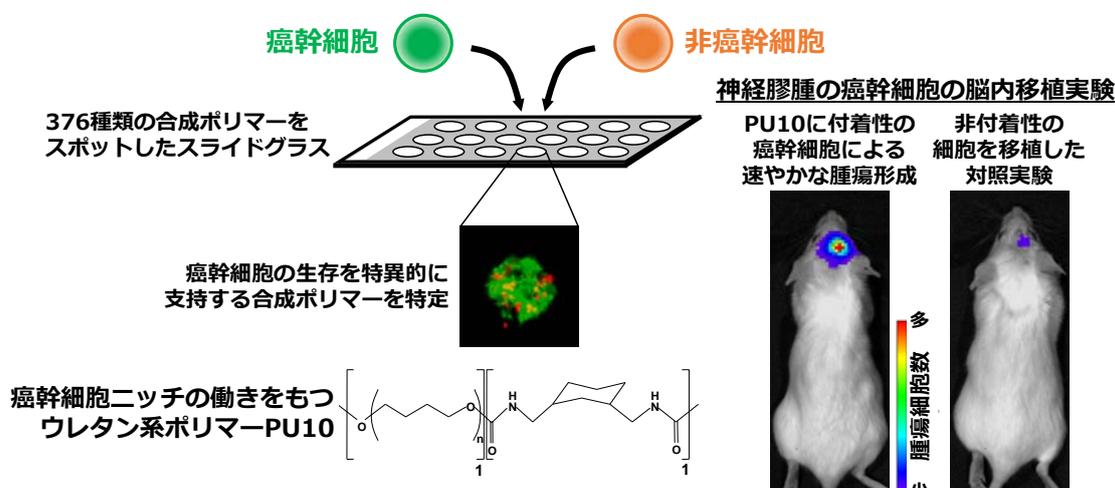
1980年以降、日本人の死因の第1位は悪性新生物(がん)であり、現在も変わらず増加の一途をたどっています。そのような状況の中、2003年より研究が活発化する「癌幹細胞」のコンセプトは、癌幹細胞が癌の治療抵抗性と再発を担う癌の責任細胞であるとするもので、癌が根治できる可能性を大いに期待させるものでした。しかし癌幹細胞の根絶には未だ至っておらず、癌の病態解明と根治療法の開発に向けて更なる特性解明が求められています。

一方、癌幹細胞を取り巻く微小環境(ニッチ¹⁾と称される)は癌幹細胞の維持に深く関与することで知られ、理論上ニッチの破壊は癌幹細胞の非癌幹細胞への分化を促して癌の根治をもたらすものと期待されています。しかしながら、癌幹細胞ニッチの実態は十分に解明されておらず、従来の分子細胞生物学的な手法に加えた新たな研究手法の開発が求められる状況にありました。

そこで本研究グループは、近年細胞培養基材として注目が高まる合成ポリマーの中から癌幹細胞ニッチを模倣する足場材となり得るものを探索し、それをを用いることで新たな癌幹細胞の特性と癌病態の解明を目指しました。

【研究成果の概要】

日本人で最も頻度の高い脳腫瘍である神経膠腫(グリオーマ)の癌幹細胞を用いて、まず私たちは376種類



の合成ポリマー²⁾の中から癌幹細胞の増殖を特異的に支持するポリマーを探索しました(図2)。その結果、ウレタン系合成ポリマーPU10 を同定することに成功しました。PU10 に接着性の癌幹細胞は、免疫不全マウス脳内への癌幹細胞移植実験において著しく高い腫瘍形成能を示し、人工癌幹細胞ニッチポリマーとしての機能が立証されました。

次に、癌幹細胞ニッチの構成成分を突き止めるため PU10 に結合する蛋白質の解析を行ったところ、ニッチの構成成分として細胞外マトリックス³⁾関連蛋白質ガレクチン⁴⁾、および鉄運搬蛋白質トランスフェリン⁵⁾を同定するに至りました。マウス脳内移植によって形成された腫瘍組織を用いた解析においては、IV 型コラーゲンやラミニニンなどの細胞外マトリックスが腫瘍血管内皮の近傍に存在し、鉄は腫瘍内に浸潤したマクロファージ⁶⁾に貯蔵されていることが明らかとなりました。

グリオーマ患者の遺伝子発現データベースを用いた解析からは、本研究で同定したニッチ成分である細胞外マトリックスや鉄、マクロファージに関連する遺伝子の発現がグリオーマ患者のWHOグレード⁷⁾や予後などの悪性度と有意な相関を示すことも明らかとなりました。

さらに、血管内皮の一部が癌幹細胞の分化した細胞で構成されていることや、骨髄単球の鉄貯蔵・腫瘍促進性マクロファージへの分化を癌幹細胞が誘導していることを発見し、癌幹細胞が細胞外マトリックスの自給システムや鉄の補給システムを完備していることが明らかとなりました(図3)。

以上のような異分野横断的な取り組みによって、癌幹細胞は自らに有利な微小環境を構築しながら癌の進展を遂げていることが分かりました。

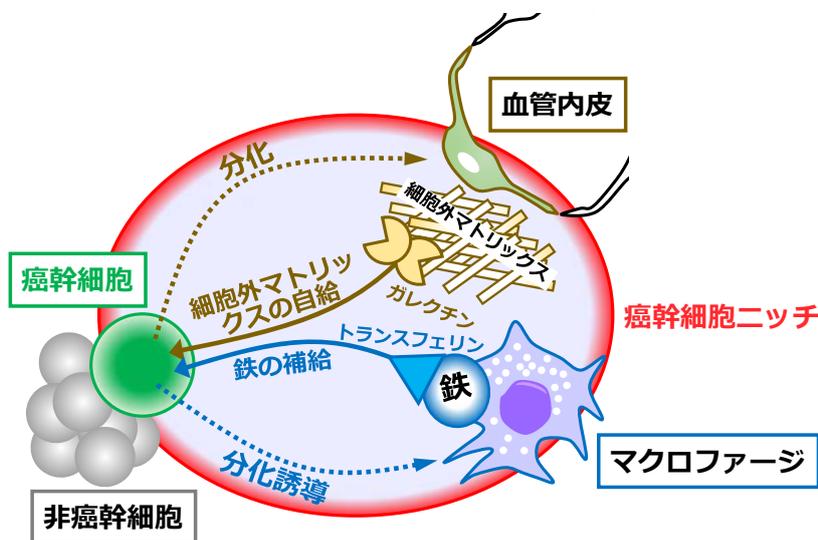


図3. 癌幹細胞によるニッチの構築

【研究成果の意義】

本研究成果は、世界で初めて合成ポリマーを用いて癌幹細胞の特性を解明したもので、今後も更なるがん病態の解明が期待できます。また、癌幹細胞はニッチを自己構築する極めて利己的な生存戦略を有していました。この概念に基づけば、単純にニッチを破壊するだけでは癌幹細胞による再構築が起こることから、本研究で唱えられたニッチ自己構築の概念は、従来のニッチ(あるいはそれとの相互作用)を標的とした治療戦略に

一石を投じるものであり、癌根治療法の開発に向けて考慮すべき重要な発見です。今後この癌幹細胞の利己的な仕組みを標的とした新規がん根治療法の開発が期待できます(図1)。

【用語の解説】

- 1) ニッチ: 西洋建築で、壁面の一部がくぼんだ龕(がん)状の部分。隙間や適所の意味で用いられる。
- 2) ポリマー: モノマーの重合反応によって生成する高分子化合物。核酸や蛋白質などの天然のポリマーのほか、化学合成されたポリマーも多数存在する。
- 3) 細胞外マトリックス: 細胞外に存在する線維状の超分子構造体。細胞外基質。コラーゲンやラミニン、ファイブロネクチン、プロテオグリカン、エラスチンなどが主成分で、細胞間の相互作用や細胞機能を制御する。
- 4) ガレクチン: 糖鎖結合性のレクチンファミリー蛋白質の一種。細胞表面と細胞外マトリックスを架橋することで、細胞の増殖や接着に影響を与える。
- 5) トランスフェリン: 血漿中に存在する蛋白質の一種で、鉄と結合してその運搬を担う。トランスフェリン受容体に結合することで、鉄は細胞内に取り込まれる。
- 6) マクロファージ: 生体内の免疫システムを担う細胞の1つ。異物や死細胞の貪食能を有する。
- 7) WHO グレード: 世界保健機関によって定義されたヒト神経膠腫の病理診断上の悪性度分類。

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
幹細胞制御学分野 田賀 哲也(タガ テツヤ)
梶 康一(タブ コウイチ)
TEL: 03-5803-5814 FAX: 03-5803-5814
E-mail: taga.scr@mri.tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272
E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp