

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：人工癌細胞を用いた分化制御異常解析と癌創薬研究

2. 研究代表者：佐谷 秀行（慶應義塾大学医学部 教授）

3. 研究概要

マウス正常体細胞に特定の遺伝子操作を行うことで、自己複製能と分化能、腫瘍形成能を有する癌幹細胞 (induced cancer stem cell: iCSC) が誘導でき、分化度および細胞外マトリクス相互作用を変えることで腫瘍形成能が抑制できた。そこで本研究では、各種iCSCを用いて分化度とニッチ機能を定量化できるアッセイ系を構築し、それを制御できる化合物や抗体などを取得することを目的とする。また、癌治療創薬の標的として用いるべく、ヒト正常体細胞からのiCSC作製を目指す。

4. 中間報告結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

人工的に作製した人工癌幹細胞 (iCSC) を移植して構築された癌組織を構成する細胞の不均一性や治療抵抗性および分化の程度が異なることを明らかにし、癌幹細胞の分化制御薬及びニッチ制御薬等の創薬の好適な標的モデルとして使用できること、癌幹細胞の治療抵抗性獲得の新しいメカニズムとして酸化ストレスの低下機序、癌幹細胞マーカー (CD44 バリエント) が癌幹細胞の機能を直接制御する分子として働いていること、などを始めとして多くの重要な知見を得ている。iCSC 間で腫瘍形成能、薬剤抵抗能、増殖能などが異なることを示しており、今後のエピジェネティクス解析により、癌幹細胞の多様性および多様性の発生機構について有用な知見が得られると期待される。iPS 細胞から誘導した個体や分化誘導後に移植した組織が癌化すると、高発現する傾向がある CD44v による酸化ストレス回避の機構の一つとして注目されよう。CD44 が、PKM2 と直接相互作用することにより PKM2 活性を阻害することを明らかにしており、これは癌組織における糖代謝制御機構の理解に重要な発見である。骨肉腫 iCSC を用いて、癌幹細胞の浸潤活性を顕著に阻害する薬剤を発見・同定したが、この浸潤活性阻害がアクチンの重合・脱重合を制御する Arp2/3 複合体に強く結合することで、invadopodia (浸潤突起) の形成阻害に関係することが示唆されたことも興味深い。化合物スクリーニングに成功し、有力な創薬候補もいくつか見つけていることも評価できる。iPS 細胞を使った再生医療における腫瘍抑制薬として使える可能性も想起される。既に医薬品として使われている化合物から、新しい薬効を見出すという戦略は、医師、患者にとって大きなメリットがある。各種マウス組織における iCSC の樹立、CD44 の癌幹細胞における機能解析と治療戦略の検討などの研究と、CD44-HMWHA (高分子量ヒアルロン酸) のニッチ機構の解析および抗ニッチ創薬と骨肉腫 iCSC を用いた分化能転換薬剤の探索、などの研究に大別し、互いに連携を取り合って研究を進めており、研究チームの体制・遂行および代表者の研究統括状況などは適切であると判断される。これまでの研究費の執行について、特に問題は見あたらない。人工癌幹細胞の研究は高いレベルにあり、全体としては概ね順調に進捗していると言えるが、リプログラミングとの関連性や、iPS 細胞に関連した研究に進捗に懸念点が持たれる。癌研究としては一定の評価を受けるであろうが、CREST の趣旨をより踏まえるようにしていただきたい。現時点では、「iPS 細胞研究」への貢献あるいは波及効果は、それほど大きくないと思われる。

4-2. 今後の研究に向けて

今後における癌幹細胞の研究の方向性と計画は明確であり、実現の可能性も高いと思われる。癌幹細胞お

よびニッチを標的とした創薬研究については、特に合理的な道筋ができていると判断される。CD44 に関する研究は大きな成果となったが、本プロジェクトの最も重要な研究である。癌幹細胞と iPS 細胞や ES 細胞のような多能性幹細胞で共通に見られる性質は、再生医療などの医学応用にとって重大な潜在的リスクとなる可能性があると思われる。本研究で得られつつある癌幹細胞の治療抵抗性の機序、浸潤活性阻害、等に関する成果や知見は、高い安全性を必要とする iPS 細胞の医療応用においても重要なインパクト与えうと考えられるため、iPS 細胞研究への明示的な波及効果を期待したい。本研究で作製され、腫瘍形成に使われている iCSC はあくまでも人為的に癌関連遺伝子を正常細胞に導入し異所的に発現させることにより作製した癌幹細胞様細胞であるので、実際に体内に存在する癌幹細胞との相違を調べる必要がある。CSC、non-CSC、iPS 細胞、iPS 細胞由来の腫瘍細胞の Histone profile を Chip-seq と RNA-seq を組み合わせて実施しているとのことであるが、せっかく良い癌幹細胞モデルがあるため、是非、発現プロファイル、エピジェネティクス修飾などの分子生物学的解析を中心に生体内癌幹細胞との比較も実現してもらいたいと考える。iCSC は iPS 細胞ではないが、それを研究することにより、リプログラミング機構の解明の一助になる可能性があると思われる。今後、リプログラミングとの関連や腫瘍回避の点などから、できるだけ iPS 細胞を強く意識して研究を進めるよう、努力してほしい。

4-3. 総合評価

現時点では iPS 研究への貢献は少ないとも思われるが、非常に優れた研究と考える。今後の臨床試験での成果も期待したい。小スケールではあるが、既存薬ライブラリーの構築、薬剤候補のアッセイ系の構築、化合物適正化のためのチームの構築、モデル動物の作製とそれを用いた前臨床試験という、基礎研究から創薬へ向かうために必須のシステムを構築できた点も評価できる。iPS 研究の核心は遺伝子のリプログラミングにあるが、c-myc 導入による iCSC において、そのような概念に相当する現象がどの程度おきているのかどうかは不明であり、検討できる点は多いと思われる。iPS 細胞の腫瘍抑制に関する知見を中心に、本研究領域全体への貢献を期待したい。総じて CREST という大型研究予算を考えると、現在のところ、コストパフォーマンスは高いとはいえない面はある。