



特集

1

iPS細胞や細胞初期化技術を活用

がん治療薬開発の新展開

iPS細胞といえば「再生医療の実現」を期待する人も多いだろう。しかし、iPS細胞はいま、「病態解明・創薬」の切り札としても使われている。iPS細胞の活用により明らかとなったがん化のメカニズムと、創薬研究ツールとしてのiPS細胞——先進的な二つの研究事例を紹介する。

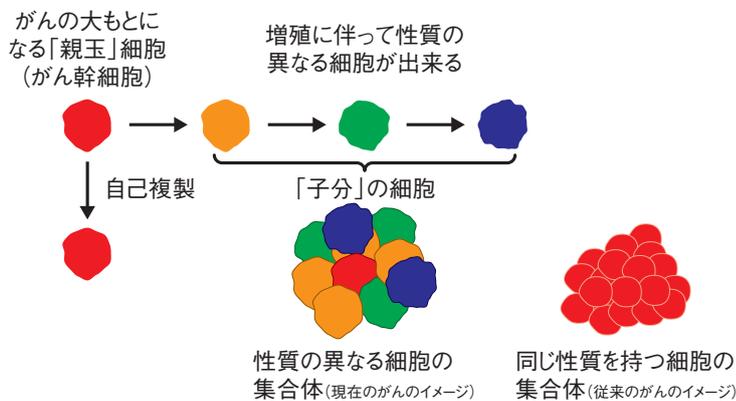


無菌の培養室(クリーンベンチ)での作業風景。ここでは白血病、脳腫瘍細胞などの人工がん幹細胞 (iCSC) が作られている。

Part.1

「人工がん幹細胞 (iCSC)」が新しいがん治療法を生む

■がんのイメージ



がんはこれまで同じ性質を持つ細胞の集まりであると考えられていたが、最近の研究で、「親玉」とそれから作られる「子分」から成る、多様な性質を持つ細胞の集まりであることが明らかになってきた。

がん細胞は一種類ではない!?

体の中には「幹細胞」と呼ばれる細胞があり、さまざまな特徴を持つ細胞に分化していくことで体を形作る。一度分化した細胞は元の幹細胞には戻らないが、それを人工的に戻した(初期化した)のがiPS細胞(人工多能性幹細胞:induced pluripotent stem cell)だ。

2006年8月、京都大学の山中伸弥教授が、マウスの皮膚細胞(胚性線維芽細胞)に4つの因子(Oct3/4、Sox2、c-Myc、Klf4)を導入することで、多能性を持つiPS細胞の作製に成功した。翌07年11月には、ヒトのiPS細胞樹立に成功し、世界の耳目を集めたことは記憶に新しい。iPS細胞は再生医

療への応用に期待が寄せられがちだが、山中教授は当初から「病気のメカニズム解明」や、「創薬利用」のツールとしてiPS細胞が利用できるとしていた。

「がん細胞の“不均一性”に注目していた私はiPS細胞から着想を得て、人工がん幹細胞(iCSC: induced Cancer Stem Cell)を作製し、がんのメカニズム解明を目指しています」と語るのは、慶應義塾大学医学部の佐谷秀行教授だ。

これまでがんは、一つの細胞ががん化しどんどん分裂、増殖した同じ性質を持った細胞の集まりだと考えられていた。このため、がん治療薬を開発する際には、がん細胞の一つ取り出して培養し、その細胞に薬が効けばヒトにも効くはずだという考えのもとに研究が進められてきた。

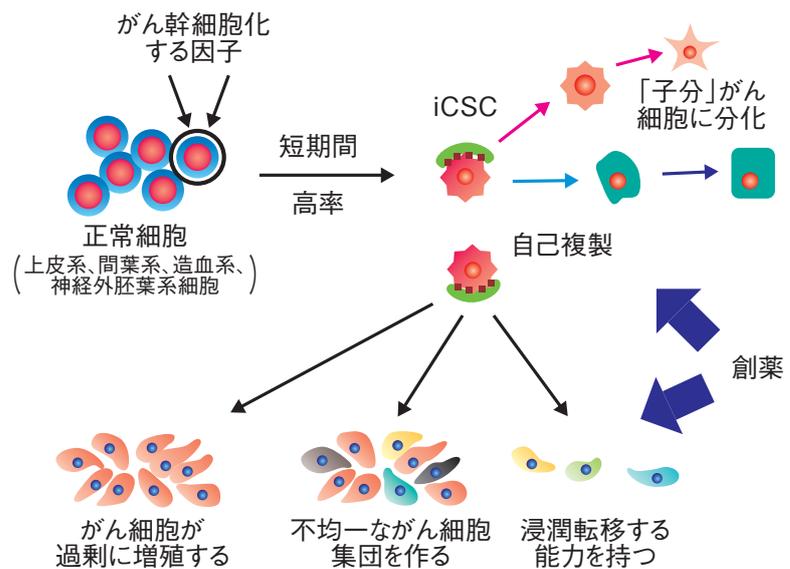
しかし最近になって、「がんは一つの細胞からスタートしながらも、実は多様な性質を持つ細胞の集まりである」ということがわかってきた。正常の組織に「幹細胞」があるように、がんにも親玉となる幹細胞があり、それが分化することで、「非がん幹細胞(子分)」を作り、がん組織を構成するというのだ。

親玉「がん幹細胞」を狙い撃て

これまでのがん治療の問題点は何だったのか。

「従来は、がん細胞というと『親玉』の存在は知られていなかったため、『子分』細胞に効く治療法や抗がん剤開発が行われてい

人工がん幹細胞(iCSC)の作製



正常細胞にがん幹細胞化する因子を加えることで、短期間に高い確率で、ヒトのがん幹細胞と同様の性質・機能を持つ人工がん幹細胞(iCSC)を作ることができる。

ました。その結果、効果があったのは『子分』のがん細胞ばかりで、『親玉』には効いていなかったのです。これが再発の一因となるのでしょ。そこで、『親玉』である『がん幹細胞』を解析することで、新しいがん治療法を提供できるのではないかと考えました」と佐谷さんはがん幹細胞をターゲットに研究を進める理由を話した。

これまででは、がんの培養細胞をマウスに移植して、ヒトのがん組織を再現するものとして研究してきたが、培養がん細胞は「親玉」としての性質を持たないため、増殖した腫瘍組織はヒトの体内に存在するがん組織とは異なるものだった。しかし、iPS細胞のようにがん幹細胞を人工的に作り、それを移植すると、「親玉」や「子分」細胞が混じり、多様な

がん細胞で構成される「ホンモノに近い腫瘍」ができる。この方法により、がんがヒトの体内でどのように増殖するのか、そのプロセスをマウスの中でじっくり観察できる。

こうして従来とは全く違う、iCSCを用いた研究がスタートした。

そもそも、正常細胞からiPS細胞を作ること、iCSCを作ること、どのような違いがあるのだろうか。

「発想はよく似ています。ただ、学生によく言うのです。“iPS細胞は正常細胞を再生する天使のような細胞だが、iCSCは、がん組織を再生する悪魔のような細胞だ”と」

しかし、佐谷さんの研究により、iCSCという悪魔が、人類の腫瘍の苦しみから救ってくれる希望の星に代わるかもしれない。

iCSCを作る工程はiPS細胞を作製する作業と似ている。ただ、もともとなる細胞と導入する遺伝子の組み合わせに工夫があるという。この違いにより、小児に特有ながんを作ることも、成人に発生率の高いグリオブラストーマ(悪性脳腫瘍の一種)を作ることもできる。

「親玉」のがん幹細胞は酸化ストレスに強い

根治を目指す薬を開発するために、なぜ「親玉」がん幹細胞は従来の治療薬に対して抵抗性を持っているのかを知る必要がある。そのメカニズム解析も、佐谷さんは精

がん細胞の「親玉」を標的にした治療法を確立します。

佐谷 秀行 さや・ひでゆき
慶應義塾大学医学部 教授

1981年神戸大学医学部卒業、87年同大学院医学研究科修了。医学博士。テキサス大学M.D.アンダーソン癌センター助教授、熊本大学医学部教授などを経て現職。主な研究領域は、腫瘍細胞生物学。



力的に進めている。

「抗がん剤ががん細胞を殺すメカニズムは、一言でいえばがん細胞に『酸化ストレス』を与えることです。ところが、がん幹細胞にはその酸化ストレスを弱める能力があることを、初めて見つけました。『親玉』がん幹細胞には、“CD44バリエーションアイソフォーム (CD44v)” というタンパク質が多く発現していることが以前から知られていました。このCD44vは、実はシスチンというアミノ酸を外からがん幹細胞内にどんどん取り込む機能を促進していたことを見出したのです。

シスチンは抗酸化物質であるグルタチオンの原料なので、がん幹細胞内では抗酸化力が高まり、抗がん剤抵抗性が高くなるという非常にシンプルなメカニズムを見つけました」

がん幹細胞には、シスチンという隠れた協力者がいたというわけだ。もし、がん幹細胞にシスチンが入っていくのを止められれば、「親玉」がん幹細胞にも「子分」細胞と同様に抗がん剤が効くのではないだろうか。

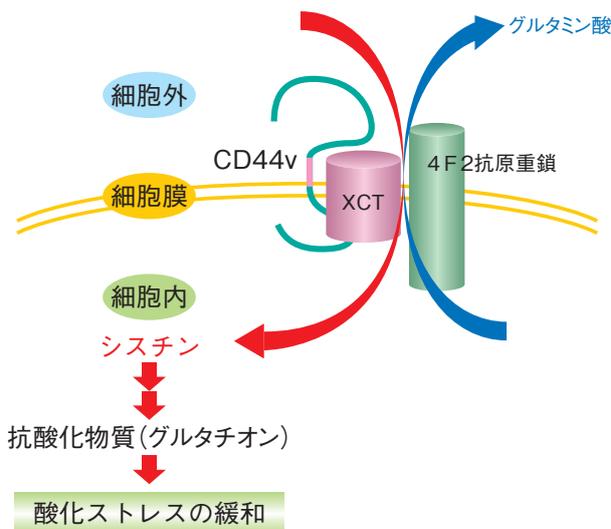
佐谷さんによると、「胃がんを発症するマウス」と“CD44vが作れないマウス”を掛け合わせると、がんは大きくなりませんという。

「『親玉』がん幹細胞でもCD44vがないと、酸化ストレスがかかり、育たないと考えています。CD44vの働きを抑えることが治療につながるかもしれません」と見通しを立てている。

秘策は「既存薬ライブラリー」にあった!

佐谷さんががん治療法の研究を行うことになった背景には、臨床医時代の経験がある。大学卒業後、佐谷さんは脳腫瘍の治療

■がん幹細胞のCD44vによる抗酸化ストレス



がん幹細胞が多く持っているタンパク質の一つであるCD44vは、シスチンというアミノ酸を外から取り入れる機能を促進している。シスチンはグルタチオンという抗酸化物質の原料となり活性酸素種の働きを抑制し、がん幹細胞の大敵である「酸化ストレス」が緩和される。

を専門とする脳神経外科の臨床医を目指した。しかし、現実には悪性脳腫瘍で命を落とす患者は多かった。そこでアメリカの脳腫瘍研究センターに留学し、最先端の治療法を学んだ。その後も脳腫瘍を始めとするがんの研究を続け、がんのメカニズム解明から効果的な治療法を探るという現在の研究テーマへと行き着いたのだ。

患者の命を救いたいという思いを胸に、臨床医から研究者へと転身した佐谷さんの最終的な目標の一つは、がん治療薬の開発だ。実は、佐谷さんはCRESTのプロジェクトを提案する段階から、一つの秘策を練っていた。プロジェクトで「既存薬のライブラリーを作り、その中からがん幹細胞に効くものを探したい」と計画していたのだ。ほかの疾患に使われている既存薬であれば、安全

性は担保され、患者が使ってきたという実績もあるため、もし「親玉」がん幹細胞に効くとわかれば、実用化までの道のりは遠くない。こうして佐谷さんは、1,500種類の薬剤ライブラリーをプロジェクトの中で構築した。1,500種類も集めようとするれば、それだけで多大な資金が必要となるが、佐谷さんは薬剤会社に足を運び、少しずつ既存薬を集めてきた。

さて、それら既存薬の中から目的とする薬が見つかったのか。

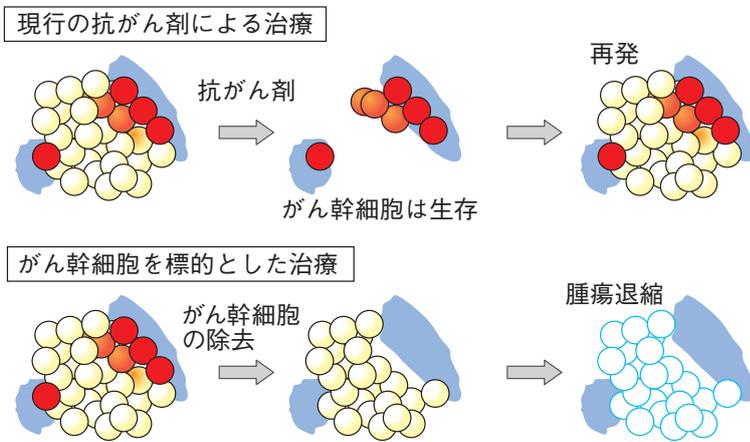
「それが、あったのですよ。“スルファサラジン”という薬です。これは抗がん剤ではなく、慢性関節リウマチや潰瘍性大腸炎で使われている安価な薬です。けれども、シスチンを細胞内に取り込めなくするという、私たちが欲していた効果を持っていました。腫瘍を持つマウスに毎日スルファサラジンを投与すると、腫瘍の増殖だけでなく、転移までも抑えることができました。がん幹細胞は転移するためにも、酸化ストレスを低減していたのです」

スルファサラジンについて佐谷さんは、国立がんセンター東病院と協力して医師主導型の治験を進める予定だという。

佐谷さんの仕事には、多くの大学や研究機関がかかわっている。

佐谷さんは「優れた研究者とコラボレーションして研究を進めたいと考えています。私たちの最終目的は『治療』にありますから、そのためならば研究に何人かかわろうと、構いません。私は多くの英知を集め、最高のテクニックを駆使し、一番良い方法で解析をし、きっちりと標的を見据えていかなければならないと思います」と、最短距離での研究推進を宣言した。

■がん幹細胞を標的とした治療



これまでの抗がん剤治療では「子分」を標的としていたため、「親玉」のがん幹細胞を殺すことができない。そこで、がん幹細胞を新たな標的にすることで腫瘍の根治を目指している。

Part.2 後天的疾患の「iPS細胞バン



黒川研究室には、がん細胞由来のiPS細胞が数多く保管されている。写真右から、東京大学大学院医学系研究科教授の黒川峰夫さん、CRESTプロジェクトスタッフの同大学医学部附属病院血液・腫瘍内科講師 熊野恵城さん、同科特任助教 片岡圭亮さん。

がん研究になぜiPS細胞を使うのか

患者のがん細胞からiPS細胞を作り、それを再分化させてがん細胞に戻す——戻したがん細胞と共にその「再分化途中段階の細胞」を研究材料にしているのが、東京大学大学院医学系研究科の黒川峰夫教授だ。

黒川さんは、細胞内で血液のがんである白血病が発症するメカニズムを、がん細胞を用いて研究している。がんの研究に、なぜiPS細胞を利用する必要があるのだろうか。

「最大の理由は、患者さんから得られる細胞には数に限りがある、ということです。『がん細胞』という増殖力が強いイメージがあると思いますが、特に『分化途中の細胞』は医療研究に必要なさまざまな解析をしようとすると足りません。このため、十分な解析を行えないことも多いのです」

シャーレで培養したり、マウスを使ったりする方法もあるが、培養細胞を使うと培養中にほかの遺伝子異常が起こる危険があり、マウスの細胞ではヒトの細胞との違いという壁が立ちあがる。

一方、iPS細胞を利用すると、無制限に目的の細胞を増やすことができる。患者の少量の細胞をいったんiPS細胞にして、そこから再分化させることによって、患者の白血病細胞と同じ物ができる。分化途中の細胞でも欲しいと

きに、欲しいだけ得られるため、「数の制限」「時間の制限」から解放されるのだ。

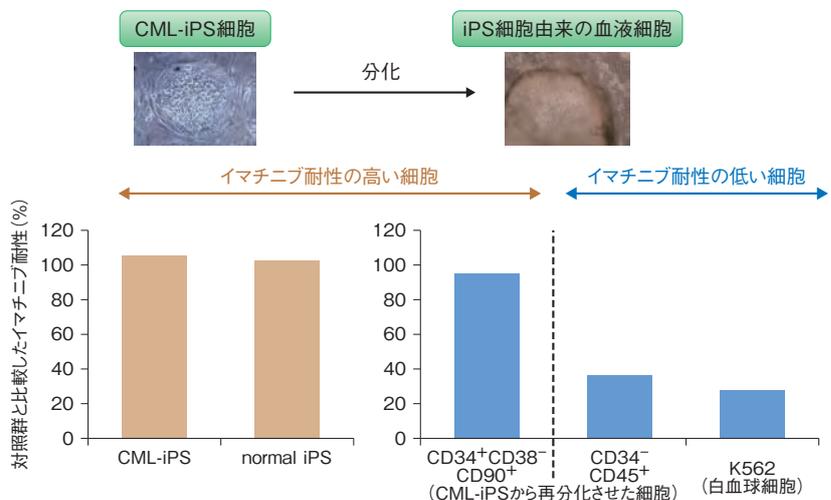
後天的疾患細胞からiPS細胞を作る

黒川さんは、慢性骨髄性白血病(CML)という血液がんの細胞をターゲットとした。

この白血病の原因は既に特定されている。二つの遺伝子“bcr”と“abl”が“bcr-abl”という一つの融合遺伝子としてつながることで起きる病気だ。

「CMLには“イマチニブ”という特効薬がありますが、それは『飲み続けなければ再発してしまう』場合が多いのです。これは患者さんにとって大きな負担です。再発はイマチ

■各種細胞のイマチニブ耐性の比較



CML-iPS細胞は高いイマチニブ耐性を持つが、これを血球に分化させると再びイマチニブが効くようになる。ただし、これらの中には「CD34⁺CD38⁻CD90⁺」のように、イマチニブ耐性が高い細胞もある。



ク」も提供したい!

ニブをもってしても生き残るCML細胞がいることを示しています。この原因を解明したいと考えていました」

黒川さんがCML細胞を初期化してCML-iPS細胞を作製したところ、なぜか、iPS細胞の状態ではイマチニブが全く効かなくなった。更にそれを血球に再分化させると、またイマチニブが効くようになったのだ。

「CML細胞からiPS細胞を作り、それを血球細胞に再分化させる過程で、いろいろな『途中段階の細胞』が得られます。それらをよく調べると、一見、血球細胞に再分化しているのに、イマチニブが効かないものがあることがわかりました。イマチニブが効かない患者さんにも、これと同じような状態の細胞が存在しているのではないかと考えています。

これは、非常に未分化な細胞であり、抗がん剤にも耐性の『がん幹細胞』と共通する概念です。このような『がん幹細胞』は患者さんの中にあるとは言われてきたものの、非常に少数のため、十分に解析することが困難でした」

CML細胞由来のiPS細胞や、分化途中段階のCML細胞からイマチニブが効かないものを見つけ出し、その細胞の中で何が起きているかを調べることで、遺伝子や代謝の異常を浮かび上がらせることができる。黒川さんはその異常を制御する物質を見つけることにより、創薬につなげたいと考えている。

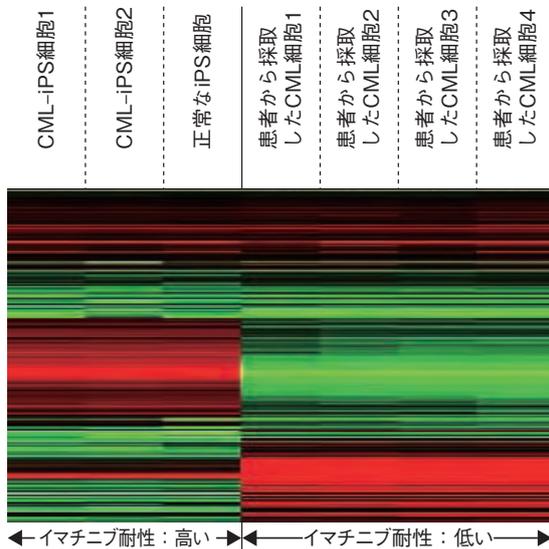
「iPS細胞研究では、がん化を避ける工夫が必要ですが、『がん研究にiPS細胞を使う』という発想であれば、そのような制約を受けずにiPS細胞を利用することができます」

生きた細胞で実験できる

iPS細胞の技術を利用することにより、数の制限がなくなりDNAやRNAだけではなく、生きた細胞そのものを使うことができる。そのため、薬剤を病気を持った細胞に添加し、『薬の効き目』を実際に試すことができるのだ。例えば、イマチニブに耐性のがん細胞を多量に手に入れられれば、それらの細胞を使って効果のある薬、化学物質などを探すことができる。

iPS細胞はこれまで「正常な細胞」や「先天的な遺伝子異常による疾患を持つ細胞」から作ることが常識だった。しかし、黒川さんは、後天性疾患であるがん細胞を材料に、iPS細胞を作製している。この発想は、後天的な疾患のメカニズム解析方法の一つとし

■CML-iPS細胞の遺伝子発現パターン



CML-iPS細胞、正常なiPS細胞などのイマチニブ耐性を持つ未分化細胞と、患者から採取したイマチニブ耐性の低いCML細胞では、遺伝子の発現パターンに明らかな違いが現れる。

て世の中に大きなヒントを与えるものだ。

黒川さんはいま、iPS細胞による「疾患細胞バンク」という構想を掲げ、その実現に取り組んでいる。

「分化した細胞を体外で植え継ぎ、維持することはとても難しいのです。しかし、iPS細胞の状態をストックしておけば、いつでも必要な疾患細胞を必要な研究者に提供できます。そうすれば、再分化させ、解析することが可能になるのです。それが『疾患細胞バンク』というアイデアで、がんのような後天的疾患にも適応させたいと考えています。既にCML以外にも、骨髄線維症、真性多血症のiPS細胞の樹立に成功しています。ただ、血液がんの種類によってはiPS細胞ににくいものもあることがわかってきました」

日本の血液がん研究は世界トップレベル

さまざまな種類の「がん幹細胞」を無尽蔵に使えば、がん研究は飛躍的な発展を遂げます。

黒川 峰夫

くろかわ・みねお
東京大学大学院医学系研究科 教授

1990年東京大学医学部卒業。医学博士。同大学医学部附属病院講師などを経て2005年から現職。08年から同医学部附属病院無菌治療部部長を兼任。専門分野は血液内科学、腫瘍内科学。

にあると黒川さんは話すが、基礎研究から実用化への橋渡し部分がまだ弱いと指摘する。

「シーズとニーズは日本にもたくさんあります。海外ではベンチャー企業を中心となり、実用化への取り組みが盛んに行われています。最近では日本の大学でもトランスレーショナルリサーチ（橋渡し研究）に力を入れ始めました」

がんは、日本では1981年以来、30年以上も死因のトップを占めている。iPS細胞やiCSCを活用した先進的な成果と、日本人研究者による献身的な努力によって、がん発生のメカニズムが一日も早く解明され、がん根治に向けた創薬開発につながることを期待したい。

