

ヒト iPS 細胞を使った小児脳腫瘍モデルの作製により、小児脳腫瘍の病態を解明し、新しい治療標的を同定した

京都大学、京都大学の研究グループは、ヒト人工多能性幹細胞（iPS 細胞）を使った新しい脳腫瘍のモデル作製に成功した。このモデルを解析することで小児の悪性脳腫瘍の病態を明らかにし、さらにその原因を狙った新しい治療戦略を開発した。

AT/RT（エーティー・アールティー：非定型奇形腫様／ラブドイド腫瘍は、3歳未満の幼児、特に1歳以下の赤ちゃんにみられる最も予後が悪い脳腫瘍である。この腫瘍はなぜできるのかなどについてはよくわかっておらず、世界的にも定まった有効な治療法がない。

本研究では、AT/RTにおける予後不良の原因を明らかにし、さらにその原因を狙った治療戦略の開発に成功した。現在のところ効果的な治療法のないこの悪性の脳腫瘍に対する新しい治療標的を同定した。

さらに、小児に発生する他の悪性腫瘍（神経芽腫、腎芽腫瘍、肝芽腫）にも AT/RT と同じ特徴があることを見出し、この治療戦略が他の小児がんの細胞にも効果があることを示した。本研究成果は、小さな子ども達に起こるさまざまな腫瘍に対する治療法開発に応用できる可能性がある。

## 研究結果

### 1、ヒト iPS 細胞を用いた小児脳腫瘍（AT/RT）モデルの作製（図 1）

ヒト iPS 細胞に SMARCB1 遺伝子の変異を加えて、免疫不全マウスの脳に移植することにより、ヒトの細胞で AT/RT の病態再現を目指した。色々な細胞に分化させることができるヒト iPS 細胞の特徴を生かし、異なる分化状態の細胞を準備して移植の実験を行ったところ、未分化な iPS 細胞の状態に移植した際にマウスの脳内にできた腫瘍を観察すると、特徴的なラブドイド細胞がみられるなどの AT/RT の特徴をもつことがわかり、世界で初めてのヒト細胞による AT/RT モデルの作製に成功した。

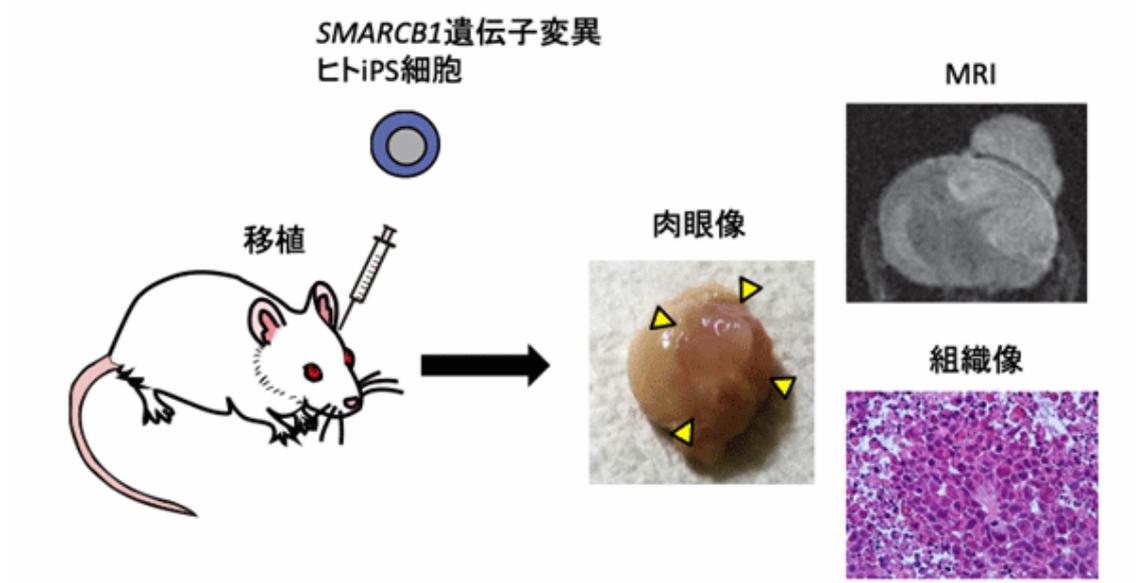


図1 ヒト iPS 細胞を用いた小児脳腫瘍 (AT/RT) モデルの作製

## 2、小児脳腫瘍患者さんの予後不良の原因解明

続いて実際に患者さんの検体で、多能性幹細胞様の遺伝子発現が見られるかどうかを調べた。過去の報告により、大人に起こる予後の悪い脳腫瘍（神経膠芽腫）でも多能性幹細胞様の遺伝子発現がみられることが示されているが、今回、AT/RT 患者さんの検体では、神経膠芽腫よりもさらにこの遺伝子発現が高いことを見出した（図2）。さらに、他の幼い子ども達に起こる悪性腫瘍（神経芽腫、腎芽腫、肝芽腫）においても、成人の悪性腫瘍と比べて、この多能性幹細胞様の遺伝子発現がみられることを明らかにした。

### 患者さん検体を用いた比較



図2 AT/RT は多能性幹細胞様の遺伝子発現が高い

### 3、小児脳腫瘍の悪性の原因を狙った新しい治療標的の同定 (図 3)

最後に、AT/RT に特徴的な多能性幹細胞様の遺伝子発現を標的とした新たな AT/RT の治療法開発を目指した。その結果、RAD21 遺伝子もしくは EZH2 遺伝子を破壊する、あるいはそれらの遺伝子の機能を抑制する薬剤で処理することにより多能性幹細胞様の遺伝子発現を抑えることが可能なこと、さらに AT/RT 細胞の増殖を抑えられることを見出した。また、この方法で他の小児悪性腫瘍である神経芽腫でも、細胞の増殖を抑えることができた。

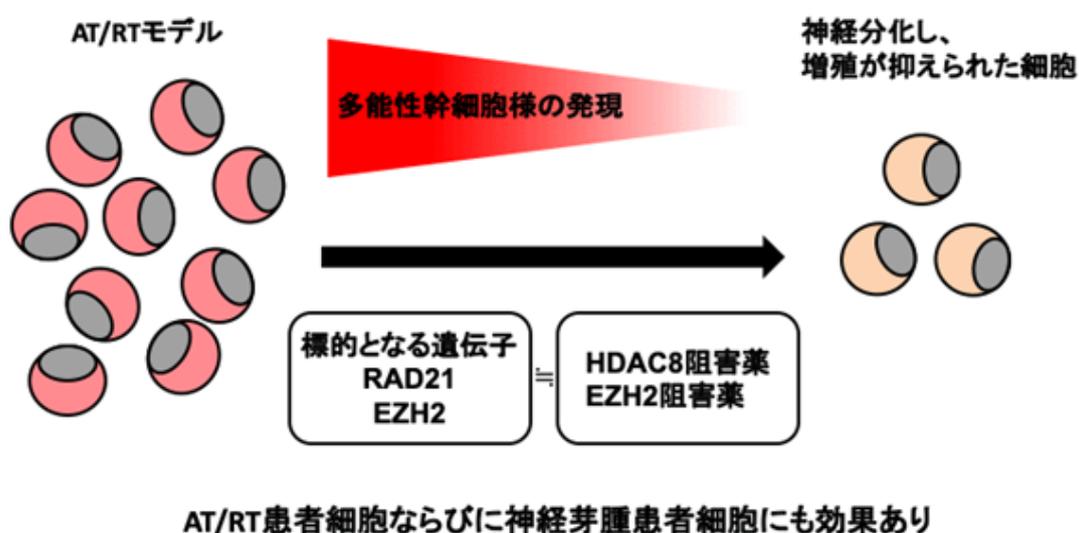


図 3 小児脳腫瘍の新しい治療標的の同定

文 JST 客观日本编辑部

日文发布全文

[https://www.naro.affrc.go.jp/publicity\\_report/press/laboratory/iam/129767.html](https://www.naro.affrc.go.jp/publicity_report/press/laboratory/iam/129767.html)