

iPS 細胞を用いた化学物質の発がん性判定方法を開発

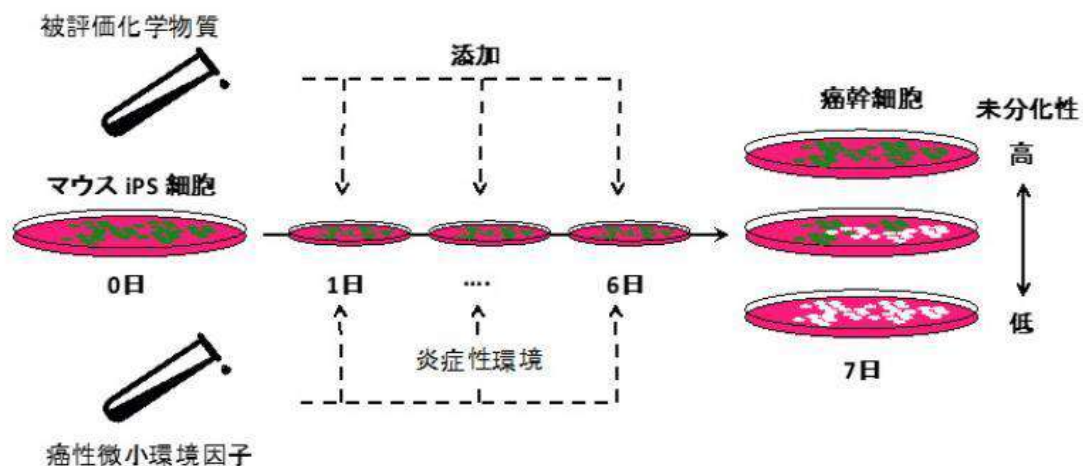
～がん幹細胞への誘導の様子を観察する、世界で初めての手法～

岡山大学大学院ヘルスシステム統合科学研究科ナノバイオシステム分子設計学研究室の妹尾昌治教授、杜娟博士の研究グループは、iPS 細胞を利用して、がん幹細胞の自然発生を観察する形で化学物質の危険性を評価するという、世界初の試みに成功しました。炎症に関連する物質を複数分泌しているがん細胞株の培養上清に着目し、これががんの微小環境を再現していると考え、その存在下に種々の化学物質を添加してマウスの iPS 細胞を培養し、iPS 細胞ががん幹細胞へ誘導される時間を調べました。

化学物質を添加しない条件では通常 2 週間から 4 週間でがん幹細胞へ変化しますが、約 100 種類の化学物質を調べたところ、1 週間でがん幹細胞へ変化させるものを 3 種類見つけることができました。

この研究成果は、がん幹細胞の発生を促す化学物質を 1 週間で見出すことを可能にしたことです。この方法で陽性を示す物質はさらに詳細な評価が必要ですが、1 次評価としてできるだけ多くの化学物質を短時間で評価するという点で優れた評価方法と言えます。私たちの環境を取り巻く化学物質の安全性評価はこれからも重要な意味を持つ。

iPS細胞を利用する化学物質の発癌リスク評価の方法



図：化学物質の iPS 細胞のがん幹細胞を促進するリスクを 1 週間で評価する

<現状>

世界保健機関（WHO）の発表によれば、がんで死亡する割合は毎年全体の約 13%を占めており、2018 年では約 1810 万人ががんと診断され、960 万人が亡くなっています。この原因には環境汚染、食生活の変化、生活におけるストレスの増加など種々の原因が考えられますが、がんの治療と予防は全世界の共通課題であることに違いはありません。このような死亡率の高いがんに対して、発がん物質をできるだけ明らかにして、日常の暴露に気を配って生活することは、予防の観点から非常に重要です。しかし、変異原性化学物質の発がんリスクを評価する方法はすでに確立したものがありますが、非変異原性の化学物質についてはこれを評価する方法が少なく、また時間を要します。

妹尾教授の研究グループは、2012 年にマウスの iPS 細胞からがん幹細胞を世界で初めて作り出すことに成功し、がん研究に新たな局面を切り開きました。これまでに iPS 細胞を使って、性質の異なるがん幹細胞を人為的に作成することで、多種多様ながん幹細胞を調製することに成功したほか、この技術を基にがんの持つ性質における新しい発見を継続して蓄積しています。

<研究成果>

今回の研究では、炎症に関連する物質を複数分泌しているがん細胞株の培養上清に着目し、これががんの微小環境を再現していると考え、その存在下に種々の化学物質を添加してマウスの iPS 細胞を培養し、iPS 細胞ががん幹細胞へ誘導される時間を調べました。化学物質を添加せずに培養した場合、1 週間では時間が不十分で iPS 細胞は分化（正常）が優勢となるのに対して、被験物質を培地に添加した場合に、1 週間後未分化が優勢に維持されていれば、陽性（がん幹細胞へ変化）と判定できるという条件を設定しました。この研究では、この方法を用いて約 100 種類の化合物を試験し、3 種類の化合物が陽性と判断され、がん幹細胞が生成していることを確認できました。

これら 3 種類の化合物は細胞内シグナルの阻害剤として作用するため、iPS 細胞からがん幹細胞への誘導を促進した原因がこの点にあると考えられます。今回生成したがん幹細胞の遺伝子の発現を調べてみると、すでに報告されているがんと合致する点があることもわかりましたが、遺伝子そのものの異常を確認することはできませんでした。この点は、これまでにない新しい発見であり、この研究で得られる細胞にはがん幹細胞生成初期の段階で生じるメカニズムを知

る手がかりがあると考えられ、将来の成果へつながることが期待されます。

■論文情報

タイトル : Signaling Inhibitors Accelerate the Conversion of mouse iPS Cells into Cancer Stem Cells in Tumor Microenvironment

雑誌 : Scientific Reports

D O I : 10.1038/s41598-020-66471-2

U R L : <https://www.nature.com/srep/>

日本語原文

http://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id730.html

文 JST 客観日本編集部