

埼玉県立がんセンター・研究所・医局合同外来セミナー

演題：がん幹細胞を誘導する微小環境と多能性幹細胞からがん幹細胞を作る試み

講演者：妹尾昌治先生

岡山大学大学院自然科学研究科
ナノバイオシステム分子設計学教授



日 時：平成24年6月11日(月)、17:00～18:00

場 所：埼玉県立がんセンター 1F 南館講義室

要 旨：

幹細胞や人工幹細胞をマウスに移植するとテラトーマ（奇形腫）を形成するのみでテラトカルシノーマのような悪性腫瘍の形成は見られない。奇形腫は良性で一つの腫瘍塊の中に多様ではあるが正常に分化した細胞の形態のみが観察される。これは異なる微小環境のそれぞれが幹細胞の分化誘導に重要な役割を果たしているためとすれば、微小環境が正常であれば、正常な分化が誘導されると考える事ができる。その結果、幹細胞は“多能”という言葉通りに多様な細胞が一つの腫瘍内に同居する様に見える。このように考えると、“がん性の微小環境”というものの存在を仮定すれば、幹細胞の多能性を利用してがん細胞を得ることができるということになる。このような仮説を立てて、私たちはマウスの人工幹細胞（iPS細胞）から腫瘍形成能を持つ細胞の作成を試みた。

iPS細胞にはNanog遺伝子のプロモーター領域の下流にGFP遺伝子が組み込まれ、Nanog遺伝子の発現と同時にGFPが発現することにより幹細胞性が簡便に確認できるものを用いた。ここで重要なことは、“がん性の微小環境”とはどのようなものを想定すればよいかという点である。ここでは、“がん由来の細胞株の培養上清をiPS細胞の培養液に加える”という条件と“がん由来の細胞とiPS細胞の共培養”という二つの条件を独立に試みた。その結果、iPS細胞をフィーダー細胞もLIFも無い条件で、がん由来細胞の培養上清を添加して培養し続けたものは、がん幹細胞の性質を示すようになった。すなわち、浮遊培養系に移すとスフェロイド形成を示し、接着培養では間葉系の線維芽細胞様形態を示すようになり、さらにin vivoで効率的な悪性腫瘍の形成と血管新生を示した。GFP遺伝子の発現とともに幹細胞マーカーとなる遺伝子の発現も維持され、旺盛な自己複製を行うようになったと考えられた。接着系の培養で現れる線維芽細胞様の形態の細胞では、もはやGFPの発現はなく分化能を持つことも示唆された。さらに詳細な検討を行って、ここで得られた細胞がin vivoでがん細胞へと変化して腫瘍を形成する“がん幹細胞モデル”として維持できる細胞株が得られたと結論した。一方で、共培養の条件ではin vivoで造腫瘍性を示す細胞が得られなかったことは大変興味深い結果であり、何らかの細胞間コミュニケーションにその鍵があることを予想させる。

本セミナーではこれらの点も含めて考察してみたい。なお、がん患者の予後が悪い場合の一つの理由としてがん幹細胞の存在が指摘されているが、このモデルはがん幹細胞の解析を容易にし、効果的ながん治療法を開発するためのツールとして高い利用価値を持つと期待している。

参考文献

Okita K, Ichisaka T, Yamanaka S. Nature. 2007; 448(7151): 313-7.
Chen L, et al. PLoS One. 2012; 7(4): e33544.

*なお、当日はNHK取材班のカメラが入る予定ですので、なるべく多くの方のご参加をお待ちしております。

連絡先：臨床腫瘍研究所 事務室 (048-722-1111 内4601)