



PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 2 年 3 月 17 日

岡 山 大 学

iPS 細胞から“肝臓がんモデル”の作成に世界初の成功 ～肝臓がん研究や治療薬開発へ応用期待～

◆発表のポイント

- ・肝臓がんは死亡率が高く、その治療方法の研究を進展させるため、がんの発生と成長段階を解析できるような“新しい肝臓がんモデル”の作成が望まれていました。
- ・マウスの iPS 細胞（注 1）をがん幹細胞（注 2）へ誘導、変化させ、これを利用して肝臓がんモデルの作成に成功しました。遺伝子の変異や挿入欠失などを行わずに肝臓がんを人為的に作成したのは世界初です。
- ・正常な状態からがん幹細胞の発生、肝臓がんの形成における分子メカニズムの研究に大いに貢献することが期待されます。

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、サイド・モハマド・アブデルサブール・アフィフィ博士（研究当時：大学院自然科学研究科博士後期課程、現大学院ヘルスシステム統合科学研究科外国人客員研究員）の研究グループは、炎症性物質を複数分泌しているヒトの肝細胞がん由来する細胞株の培養上清を用いて、マウスの iPS 細胞を培養して iPS 細胞をがん幹細胞へ誘導、変化させ、このがん幹細胞をヌードマウスの肝臓に移植して肝臓がんモデルを作成することに成功しました。これら一連の研究成果は、従来の遺伝子の変異や挿入欠失などの操作を行わずに臓器に特異的ながん（腫瘍）を人為的に作り出したもので、肝臓がんでは世界で初めての成功です。本研究成果は 3 月 17 日、がん研究の国際科学雑誌「*British Journal of Cancer*」3 月 17 日号に公開掲載されました。

今回の研究成果は、がん幹細胞を正常な組織に移植して形成した腫瘍が、肝臓がんの特徴的なマーカーの発現や形態を示したことで、肝臓がんの病態モデル作成が可能となったことです。

がんは私たちの生命を脅かす存在です。特に肝細胞がんは他のがんに比べ、症状が出にくく、診断がとて難しい病気で、死亡率も高いがんです。本研究成果は、これまでのがん研究や治療研究をさらに進化させるものであり、新しい研究モデルとして、がん幹細胞の発生から肝臓がんの形成における分子メカニズムの研究に大いに貢献することが期待されます。

◆研究者からのひとこと

私たちのがん幹細胞研究は、逆転の発想から生まれた、世界でも非常にユニークな研究です。今までに無い新しい研究成果を継続してあげるための共同研究を歓迎します！



妹尾教授



アフィフィ博士

PRESS RELEASE

■発表内容

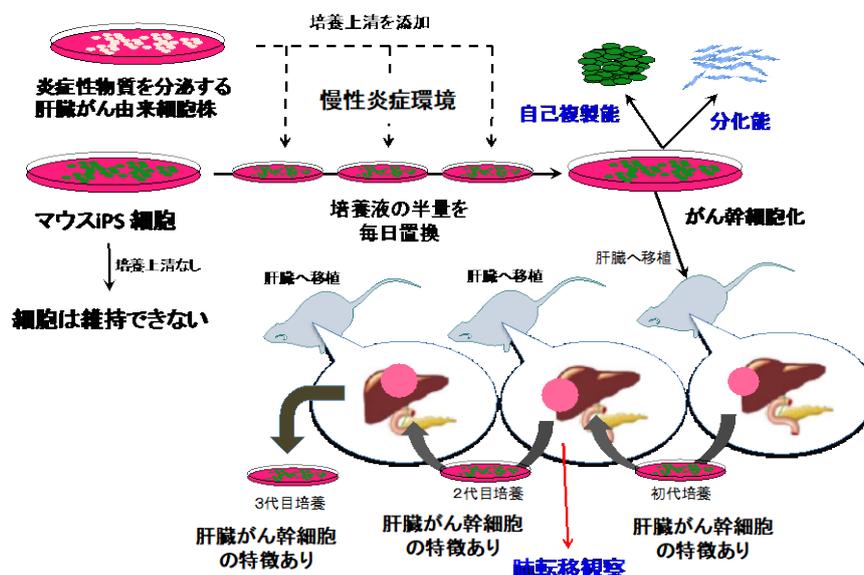
<現状>

肝臓がんは、世界的に見ても 2008 年において年間 70 万人の死亡者を出しており、140 万人死亡の肺がん、74 万人死亡の胃がんに続いて 3 番目のがん死の原因となっています。日本においても 2017 年では肺がん、大腸がん、胃がん、膵臓がんに次いで 5 番目に死亡率が高いがんです。このような死亡率の高い肝臓がんに対して、がんの発生と成長段階を解析できるような“新しい肝臓がんモデル”があれば、治療の研究の進展が大きく期待できます。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。

<研究成果の内容>

妹尾教授の研究グループでは、2016～2019 年の 3 年間エジプトから留学していた、アフィフィ博士が研究対象として肝臓がんに取り組んできました。しかし、臓器の特徴を持つがん幹細胞を作り出すことは容易ではありませんでした。このたびの研究では、炎症性因子を複数分泌しているヒトの肝臓がん細胞株を選び出し、その培養上清を添加して慢性炎症（注 3）に似た環境でマウス iPS 細胞を培養し、増えてきた細胞を、免疫不全マウスの肝臓へ移植することで悪性腫瘍の形成に成功しました。この腫瘍の細胞を取り出して培養すると肝臓がんの幹細胞に特徴的な遺伝子の発現を複数確認でき、この細胞をさらに肝臓へ移植すると繰り返し肝臓がんを作成できることも確認できました。特に、この実験の中では肺転移の観察もできており、将来このモデルを利用して転移の研究にも具体的な成果が期待できると考えられます。

炎症性物質を分泌するがん由来細胞の影響下における iPS 細胞の肝臓がん幹細胞化



図：炎症性物質を分泌するがん由来細胞の影響下における iPS 細胞の肝臓がん幹細胞化



PRESS RELEASE

<社会的な意義>

日本におけるがんの死亡率は 1981 年以來疾病による死亡原因として第 1 位になり、分子生物学や医学の格段の進歩にも関わらず皮肉にも右肩上がりに増加してきました。このため、今までに無い考え方が研究に必要となっています。この研究はこのことを前提に、正常な未分化細胞が慢性炎症の影響を受けてがん幹細胞へ変化する過程を想定して、肝臓がんを作り出すことに成功したものです。この肝臓がんモデルは全く新しいモデルとして、基礎研究から応用研究まで有効に利用されるでしょう。

■論文情報

論文名 : A Novel Model of Liver Cancer Stem Cells Developed from Induced Pluripotent Stem Cells

掲載紙 : *British Journal of Cancer*

著者 : Said M Afify, Anna Sanchez Calle, Ghmkin Hassan, Kazuki Kumon, Hend M Nawara, Maram H Zahra, Hager M Mansour, Apriliana Cahya Khayrani, Md Jahangir Alam, Juan Du, Akimasa Seno, Yoshiaki Iwasaki, Masaharu Seno

D O I : 10.1038/s41416-020-0792-z

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

■研究資金

本プロジェクトは、2013 年度には、国立大学法人としては初めて株式会社産業革新機構よりライフサイエンス系知的財産ファンド「LSIP ファンド」の支援を受け、さらには 2014 年度からは、本学が推進する特別プロジェクトとして文部科学省の支援を受けて、精力的に研究を進めています。また本研究は、文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (A) No. 25242045; (C) No. 16K07116; 挑戦的萌芽研究 No. 26640079 および岡山大学機能強化経費の支援もを受けて実施しました。

■補足・用語説明

注 1 : iPS 細胞

induced pluripotent stem cell (人工多能性幹細胞) の略。体細胞に特定の因子を導入することにより作られる、さまざまな組織や臓器の細胞に分化する能力とほぼ無限に増殖する能力をもつ細胞です。

注 2 : がん幹細胞

悪性腫瘍の中に数%存在して、自己複製と分化を繰り返します。制がん剤や放射線に耐性があるため、再発や転移の原因となっていると考えられています。

注 3 : 慢性炎症

炎症は組織損傷などの異常が生じた際、治癒に向けて元に戻そうとする反応で色々な因子が介在します。慢性とは炎症が治らず長期間続く状態を指します。



<お問い合わせ>

岡山大学大学院ヘルスシステム統合科学研究科

教授 妹尾昌治

(電話番号/FAX) 086-251-8216



岡山大学
OKAYAMA UNIVERSITY



岡山大学は持続可能な開発目標（SDGs）を支援しています。