



平成 29 年 11 月 30 日

がん細胞内の鉄を制御することで幹細胞性が喪失 がんの新規治療法の確立へ

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科免疫病理学分野の大原利章助教と消化器外科学分野の二宮卓之助教（指導：藤原俊義教授）らの研究チームは、大学院自然科学研究科の妹尾昌治教授が樹立した「マウスiPS細胞由来のがん幹細胞モデル」を用いて、鉄キレート剤で細胞内の鉄（Fe）を減らすと幹細胞性が喪失することを世界で初めて発見しました。この効果は通常の抗がん剤には認められない効果です。本研究成果は10月12日、米国のがん治療の科学誌「*Oncotarget*」のオンライン版に掲載されました。

私たちの生命を脅かすことのあるがんに対する治療には、さまざまな方法があります。その中でがんが治療に“抵抗”する原因として、がんの腫瘍内に幹細胞性を持つがん細胞である「がん幹細胞」が存在することが考えられています。しかし、がん幹細胞に対して、有効な治療法はありません。この問題を解決するために大原助教らは鉄に注目。鉄は生体にとって必須の微量元素ですが、過剰になると発がんを引き起こすことが知られています。がんも生体内の鉄を巧みに利用して、生存していると考えられており、がん細胞内の鉄を制御することは、がんの生存を脅かしていると考えられます。本研究成果により、がんの新規治療法になり得ると考えられます。

<背景>

がんが治療に対して“抵抗”することを「治療抵抗性」と呼びます。その原因として、がんの腫瘍内に幹細胞性を持つがん細胞である「がん幹細胞」が存在することで、治療抵抗性を高め、治療を難しくしていると考えられています。しかし、腫瘍内でがん幹細胞の割合は少ないためその研究が大変難しく、これまでがん幹細胞に対する確立した治療法はありませんでした。

一方、鉄（Fe）は私たちにとっては必須の微量元素ですが、鉄が生体内で過剰になりすぎると発がんが引き起こされることが知られています。鉄をターゲットにすることでがん幹細胞に対する新たな治療法を構築できると考えられます。

また、この研究を行ううえで、最適な研究方法として、大学院自然科学研究科の妹尾教授が世界に先駆けて開発した「マウス iPS 細胞由来のがん幹細胞モデル」を利用することで、最適な研究が進めることができます。

<業績>

大原助教と二宮助教らの研究チームは、がん幹細胞モデルの一つである「miPS-LLCcm 細胞」に対して、鉄キレート剤を投与すると増殖が抑制されるだけでなく、幹細胞マーカー（Nanog, Sox2, c-Myc, Oct3/4, Klf4）の発現が抑制されることを見出しました。この効果は



PRESS RELEASE

現在、医療現場で広く使用されている抗がん剤（5-FU, CDDP）では認められず、鉄キレート剤特有の効果と考えられます。

さらにマウスの皮下腫瘍モデルを用いた実験でも、鉄キレート剤の投与により幹細胞性マーカーの発現が抑制され（図 1, 2）、造腫瘍性が抑制されることが確認されました。

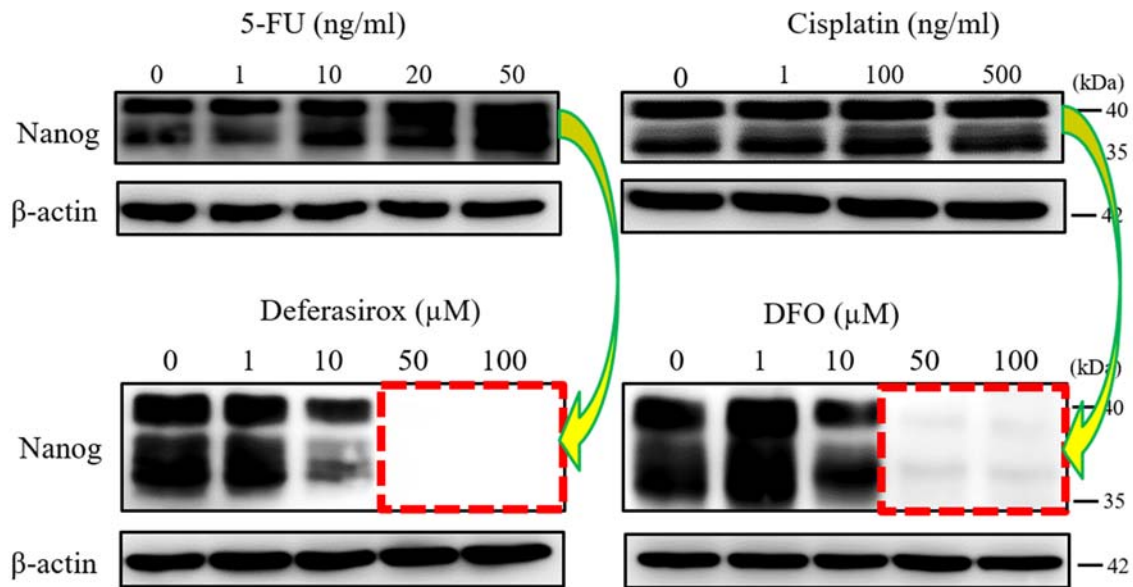


図 1. 既存の抗がん剤（5-FU, Cisplatin：上段）では幹細胞性マーカー（Nanog）の発現は高容量でも抑制されませんが、鉄キレート剤（Deferasirox, DFO：下段）では発現が抑制されます。

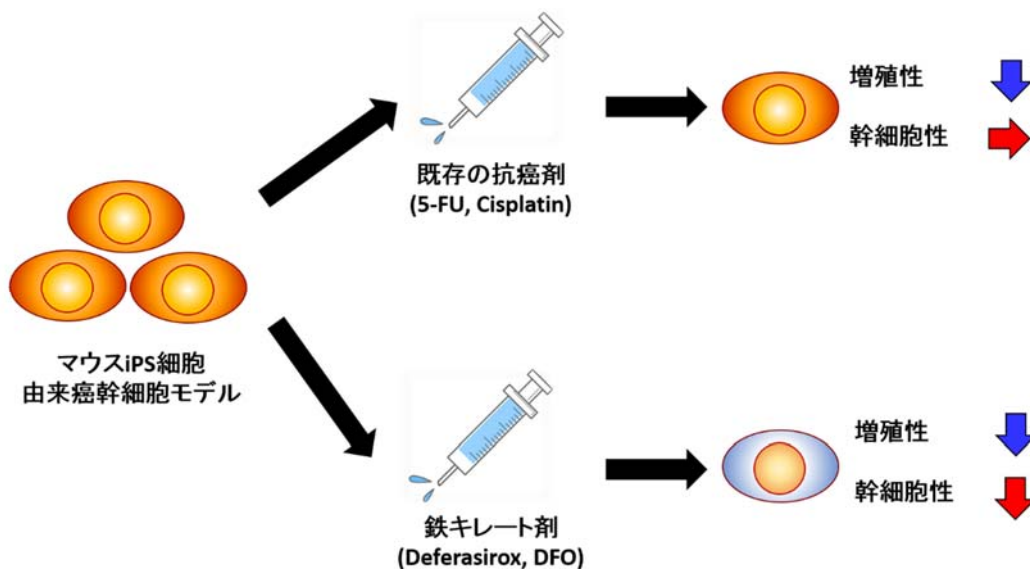


図 2. 既存の抗がん剤では、増殖性を抑えられても、がん幹細胞の抑制が難しいため、再発などを引き起こします。鉄キレート剤の使用では、増殖性とがん幹細胞性の両方の低下が認められます。



<見込まれる成果>

本研究で用いられたがん幹細胞モデルは同大学大学院自然科学研究科（工学系）ナノバイオシステム分子設計学研究室の妹尾教授らの研究グループにより樹立されたモデル細胞です。この細胞は複数の幹細胞性マーカーが発現しているがん幹細胞研究に適したモデル細胞であり、特に本研究のような新規治療法の開発には有用と考えられます。

今回の成果では、鉄キレート剤が腫瘍内に存在するがん幹細胞の幹細胞性を喪失できる可能性を示しており、がんの治療抵抗性の解除や再発抑制に繋がられる可能性を示しています。

<論文情報等>

論文名：Iron depletion is a novel therapeutic strategy to target cancer stem cells

掲載誌：Oncotarget

掲載号：Volume 8 98405-98416

著者：Takayuki Ninomiya, Toshiaki Ohara, Kazuhiro Noma, Yuki Katsura, Ryoichi Katsube, Hajime Kashima, Takuya Kato, Yasuko Tomono, Hiroshi Tazawa, Shunsuke Kagawa, Yasuhiro Shirakawa, Fumiaki Kimura, Ling Chen, Tomonari Kasai, Masaharu Seno, Akihiro Matsukawa and Toshiyoshi Fujiwara

DOI： <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21846>



発表論文はこちらからご確認いただけます。

[http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path\[\]=21846&path\[\]=69293](http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path[]=21846&path[]=69293)

<補 足>

1) 関連出願特許

名 称：胚細胞性由来がん幹細胞作成とがんモデルマスの作成

出願番号：特願 2015-85851 号

出 願 日：2015 年 4 月 20 日

登 録：6161828 号 2017 年 6 月 23 日

出 願 人：国立大学法人岡山大学

名 称：がん幹細胞抑制剤、がんの転移又は再発の抑制剤並びにがん細胞の未分化マーカー発現抑制剤

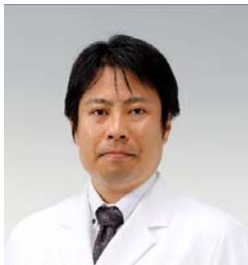
出願番号：特願 2015-197598 号

出 願 日：2015 年 10 月 5 日

出 願 人：国立大学法人岡山大学



- 2) 本研究は公益財団法人岡山医学振興会、独立行政法人日本学術振興会藤田記念医学研究振興基金研究助成事業の助成を受けて行われました。



大原 利章 助教



二宮 卓之 助教

<お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医学系）免疫病理学分野

助教 大原 利章

（電話番号）086-235-7143

（FAX番号）086-235-7648

（URL） <http://www.okayama-u.ac.jp/user/byouri/pathology-1/HOME.html>

