



## 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 6 月 17 日

岡 山 大 学

報道解禁：令和2年6月22日（月）午後6時（新聞は23日朝刊より）

### 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～

#### ◆発表のポイント

- ・がん予防のため、発がん物質をできるだけ明らかにすることは重要です。現状、変異原性（注1）化学物質の発がんリスクを評価する方法は確立しているものの、非変異原性の化学物質については評価する方法が十分ではありませんでした。
- ・マウスの iPS 細胞（注2）からがん幹細胞（注3）へ変化させる方法を利用し、非変異原性の化学物質の発がん性を、動物細胞を用いて短期間で評価できる方法を世界で初めて確立しました。
- ・正常細胞ががん幹細胞へ変化する分子メカニズムの研究に大きく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、杜娟博士（研究当時：大学院自然科学研究科博士後期課程）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（注4）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。本研究成果は6月22日英国時間午前10時（日本時間午後6時）、国際科学雑誌「*Scientific Reports*」6月22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。がんは私たちの生命を脅かす存在です。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でしょう。本方法の今後の応用が期待されます。

#### ◆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。今までにな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



杜博士



## PRESS RELEASE

### ■発表内容

#### <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。

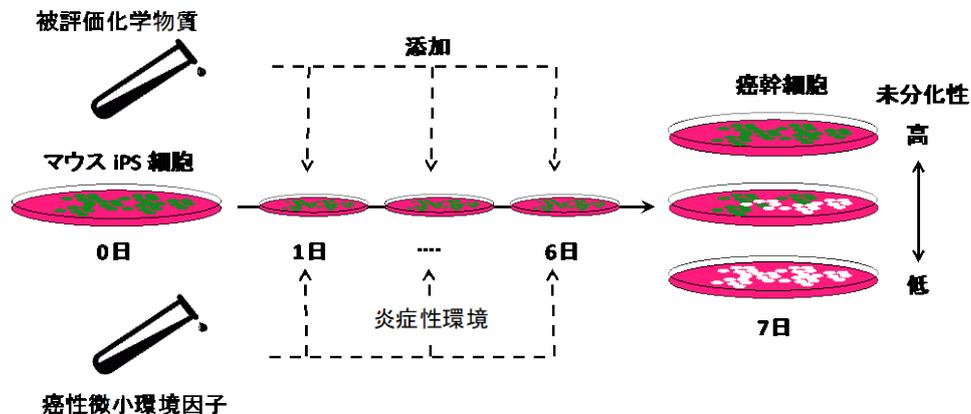
妹尾教授の研究グループは、2012 年にマウスの iPS 細胞からがん幹細胞を世界で初めて作り出すことに成功し、がん研究に新たな局面を切り開きました。これまでに iPS 細胞を使って、性質の異なるがん幹細胞を人為的に作成することで、多種多様ながん幹細胞を調製することに成功したほか、この技術を基にがんの持つ性質における新しい発見を継続して蓄積しています。

#### <研究成果の内容>

妹尾教授の研究グループでは、2016～2020 年の 4 年間中国から留学していた、杜娟博士が研究対象として化学物質の発がんリスク評価に取り組んできました。しかし、評価方法を設定する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（注 5）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。

### 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

#### <社会的な意義>

日本におけるがんの死亡率は 1981 年以来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炎症を含めその環境の影響を受けてがん幹細胞へ変化する過程を想定して進めています。今回の成果は、がんの予防や環境改善という今後の課題解決のための一手段として重要になると考えられます。

#### ■論文情報

論文名：Signaling Inhibitors Accelerate the Conversion of mouse iPS Cells into Cancer Stem Cells in Tumor Microenvironment

掲載紙：Scientific Reports

著者：Du J, Xu Y, Sasada S, Oo AKK, Hassan G, Mahmud H, Khayrani AC, Md Jahangir A, Afify SM, Kumon K, Mansour HM, Nair N, Uesaki R, Zahra M, Seno A, Okada N, Chen L, Yan T, Seno M.

DOI：10.1038/s41598-020-66471-2

URL：https://www.nature.com/srep/

#### ■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、日本化学工業協会の長期自主研究 LRI(No.13 S01-01-4)、文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (A) No. 25242045; 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受けて実施しました。



## PRESS RELEASE

### ■補足・用語説明

#### 注1：変異原性

生物の遺伝情報（DNA の塩基配列あるいは染色体の構造や数）に不可逆的な変化を引き起こす性質のことで、細胞がん化の誘発因子として知られています。

#### 注2：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3：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4：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生体反応で、色々な因子が介在します。

#### 注5：細胞内シグナル

細胞内には電子回路の信号のようにシグナルの流れが存在します。このシグナルは、電気の場合には電子の移動ですが、細胞内では酵素によるリン酸化反応の連鎖という形で伝達されます。したがって、このシグナルを阻害すると細胞の中でいろいろな障害が生じます。

#### <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



岡山大学は持続可能な開発目標（SDGs）を支援しています。