解禁日時：平成 29 年 2 月 7 日（火）午後 7 時（日本時間）

プレス通知資料（研究成果）

国立大学法人 東京医科歯科大学　東京工業大学 Tokyo Institute of Technology

報道関係各位

平成２９年２月３日
国立大学法人　東京医科歯科大学
国立大学法人　東京工業大学

「癌再発に深く関わる癌幹細胞が診断薬5-ALAによる検出を免れる特性を発見」
― 癌の再発リスクを抑える診断・治療法の開発に期待 ―

【ポイント】

- 癌幹細胞は癌の進展と治療抵抗性、再発に深く関与する癌の責任細胞です。
- 悪性脳腫瘍などの手術時に頻用される光線力学診断薬 5-ALA による癌幹細胞の検出を、癌幹細胞が免れる仕組みを備えていることをマウス脳内移植実験などで明らかにしました。
- 鉄キレート（捕捉）作用を持つ既存薬 DFO と 5-ALA の併用で癌幹細胞の検出が可能になることも発見し、手術時に癌幹細胞を見逃さない手法への応用が期待できます。
- 癌幹細胞の代謝特性に影響を与える物質として鉄やヘムを明らかにしており、今後これらを標的として癌の再発リスクを抑える新たな診断・治療法の開発に道を拓くものです。

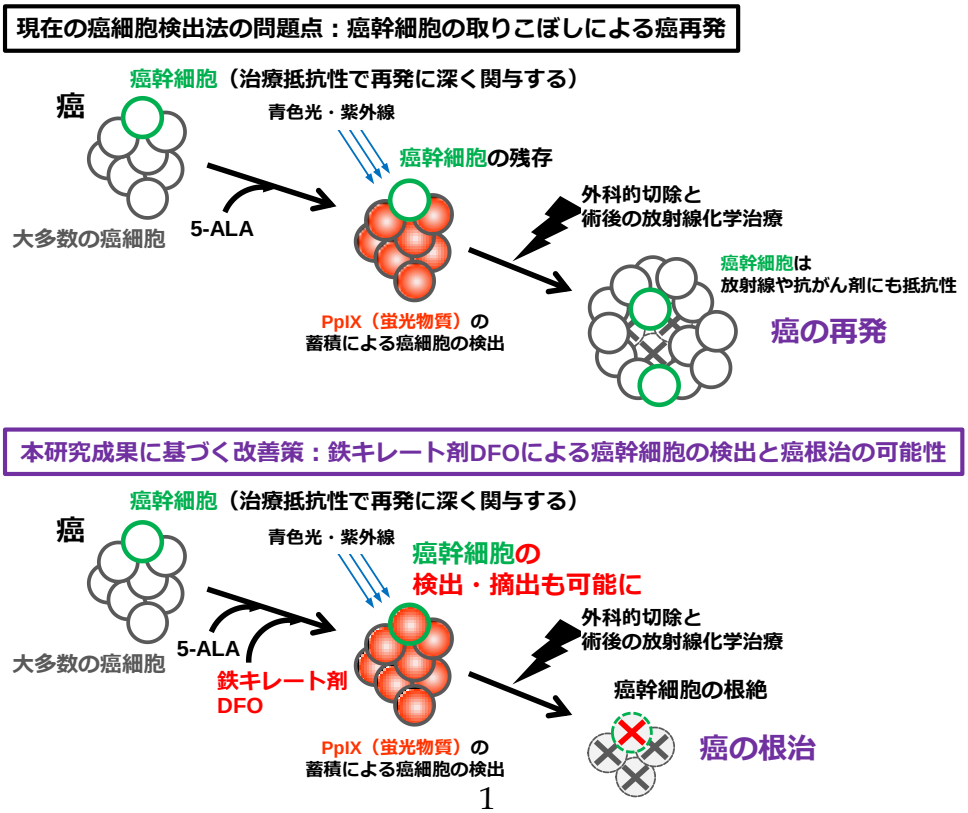

図１ 癌幹細胞の取りこぼしによる癌再発と改善策の発見

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 幹細胞制御分野の田賀哲也教授、楠康一助教、Wenqian Wang 大学院生らの研究グループと、東京工業大学 生命理工学院 生命理工学系の小倉俊一郎准教授らの研究グループは共同で、難治性の癌である悪性脳腫瘍などの術中診断薬（腫瘍細胞検出薬）として用いられている 5-アミノレブリン酸（5-ALA）による検出を、腫瘍再発に深く関わる癌幹細胞が免れていることを明らかにし、癌幹細胞の代謝特性の解析から既存の鉄キレート剤デフェロキサミン（DFO）との併用で癌幹細胞の検出が可能になることを発見しました（図1）。この研究は文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「癌幹細胞を標的とする腫瘍根絶技術の新構築」などの支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Scientific Reports（サイエンティフィック リポーツ）に、2017 年 2 月 7 日午前 10 時（英国時間）にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

1981 年以降日本人の死因の第一位は癌であり、現在も増加の一途を辿っています[引用 1)]。「癌幹細胞」は癌を構成する多様な細胞を生み出す能力と自ら複製する能力を持ち、従来の放射線化学療法に抵抗性を示すことから、癌の進展と治療抵抗性、再発に深く関わる責任細胞と考えられており、癌の診断・治療法の開発にあたり考慮すべき重要な細胞です。

5-アミノレブリン酸（5-ALA）はその代謝産物で蛍光を発する性質をもつプロトポルフィリン IX（ＰｐＩＸ（ピーピーナイン））が腫瘍特異的に蓄積することから、悪性脳腫瘍などの摘出手術時に光線力学診断[用語 1)]薬として用いられてきました。しかしながら、5-ALA を用いた術中診断法の癌幹細胞に対する有効性についてはこれまで十分に検討されてきませんでした。

そこで、本研究グループは脳腫瘍細胞についてフローサイトメーターによる 1 細胞レベルでの PpIX 蛍光検出系を開発し、5-ALA による癌幹細胞の検出効率を検証しました。

【研究成果の概要】

脳腫瘍の中でも頻度が高く予後の悪い悪性神経膠腫（グリオーマ）の癌幹細胞を用いて、5-ALA 処理後に蓄積する PpIX の蛍光強度を比較したところ、癌幹細胞は通常の大多数の癌細胞よりも PpIX の蓄積が少なく、検出が困難であることが明らかとなりました。さらに免疫不全マウスの脳内移植実験において、特に PpIX 蓄積性の低い（検出の困難な）細胞群が高い腫瘍形成能を有することが確認されました。

さらに研究グループは、PpIX がヘム（蛍光を発しない）へと変換される際に鉄（Fe）が付与されることに着目し、PpIX の蓄積に対する鉄のキレート効果を検証しました。その結果、鉄キレート剤デフェロキサミン（DFO）と 5-ALA を併用することにより、癌幹細胞における PpIX の蓄積が通常の大多数の細胞における蓄積レベルまで劇的に亢進することが明らかとなり、5-ALA を用いた癌幹細胞の検出効率を著しく改善することに成功しました。

また癌幹細胞が PpIX の蓄積性が低い一因として、細胞内 5-ALA 代謝経路のうち PpIX からヘムへの変換後に作用するヘム分解酵素ヘムオキシゲナーゼ 1（HO-1）の発現が癌幹細胞で高いこと、および細胞内への鉄取り込み受容体（トランスフェリン受容体）の発現も高いことが明らかとなり、癌幹細胞は 5-ALA による PpIX

の蓄積を回避して、手術時の検出を免れる利己的な代謝特性を有していることが示されました（図2）。グリオーマ患者の遺伝子発現データベースを用いた解析からも、HO−1 遺伝子の発現がグリオーマの中でも最も悪性度の高い神経膠芽腫（グリオブラストーマ）患者で高いことや、グリオーマ患者の予後との間に有意な相関が確

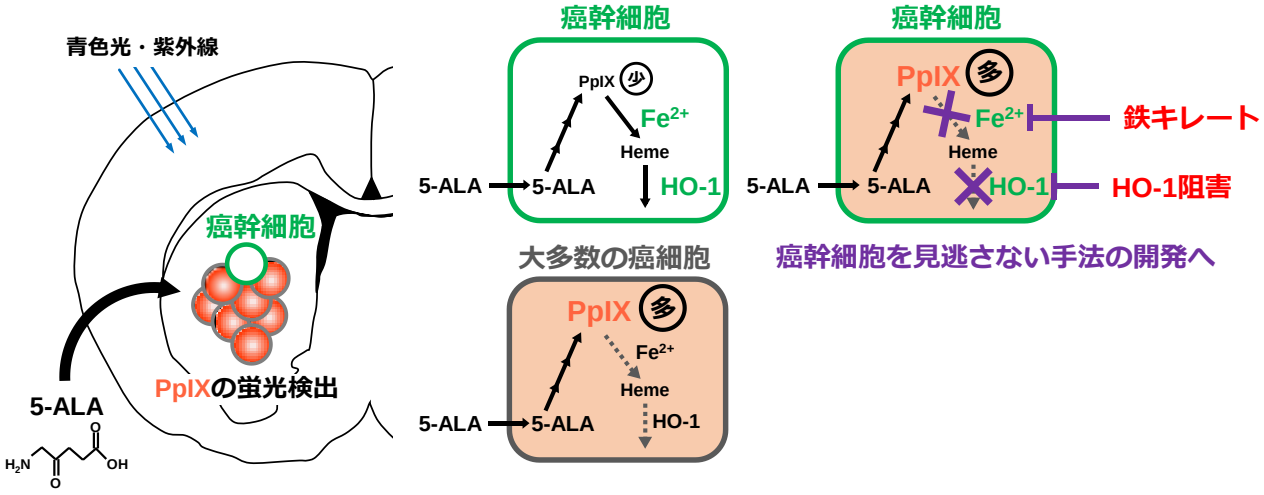

図 2 癌幹細胞に特異的なALA-PpIX代謝と検出法の改良の可能性

認されました。

【研究成果の意義】

本研究成果は、現行の術中診断法でグリオーマの癌幹細胞が検出・摘出できていない可能性を指摘しており、臨床診断学的に意義の大きな示唆を与える発見です。鉄キレート剤 DFO は我が国で承認済みの既存薬であり、ドラッグ・リポジショニング[用語 2)]を視野に入れた脳腫瘍診断薬への適応拡大も期待できます。また本研究では癌幹細胞の特性に影響を与える代謝関連因子として鉄以外にもヘムや HO−1 の存在を明らかにしており、今後それらを標的とした新たな診断法と根治療法の開発が期待できます。

【用語の解説】

1) 光線力学診断：癌細胞特異的に蓄積する光感受性物質にレーザー光を照射し、その蛍光を検出することで癌細胞だけを選択的に可視化する方法。正常組織の摘出を最小限に抑える術中診断法として注目を集めている。

2) ドラッグ・リポジショニング：既存の医薬品の新しい薬理効果を発見し、別の疾患の治療薬として適用すること。ヒトでの安全性と体内動態が充分に証明されているため、臨床応用が速やかである。

【引用】

1) 厚生労働省：平成 27 年人口動態統計月報年計(概数)の概況

【問い合わせ先】
＜研究に関すること＞
東京医科歯科大学 難治疾患研究所
幹細胞制御学分野　田賀　哲也（タガ　テツヤ）
楯　康一（タブ　コウイチ）
TEL：03-5803-5814　FAX：03-5803-5814
E-mail：taga.scr@mri.tmd.ac.jp

東京工業大学　生命理工学院
生命理工学系　小倉　俊一郎（オグラ　シュンイチロウ）
TEL・FAX：045-924-5845
E-mail：sogura@bio.titech.ac.jp

＜報道に関すること＞
東京医科歯科大学 広報部広報課
〒113-8510　東京都文京区湯島 1-5-45
TEL：03-5803-5833　FAX：03-5803-0272
E-mail：kouhou.adm@tmd.ac.jp

東京工業大学　広報センター
〒152-8550 東京都目黒区大岡山 2-12-1
TEL: 03-5734-2975　FAX: 03-5734-3661
Email: media@jim.titech.ac.jp