



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 3 年 7 月 29 日

岡 山 大 学

ヒト iPS 細胞から作製したミニ肺臓器で、がん初期病変の見える化に成功

◆発表のポイント

- ・技術の進歩と共に肺がんの早期検出が可能となってきていますが、発がんの機序については解明されていない部分が多くあります。
- ・ヒト iPS 細胞⁽¹⁾から肺のミニ臓器である肺胞オルガノイド⁽²⁾を作製し、がん遺伝子である HER2⁽³⁾を発現させ、がん化の初期変化の観察に成功しました。
- ・発がん機序の解明や新規のがん治療薬開発に応用されることが期待されます。

岡山大学学術研究院医歯薬学域（医）の三浦章博大学院生（当時・現 Columbia University Irving Medical Center）、宝田剛志教授、豊岡伸一教授、阪口政清教授、富田秀太准教授らの研究グループは、東京大学大学院工学系研究科の中村正裕特任助教との共同研究により、ヒト iPS 細胞から肺のミニ臓器である肺胞オルガノイドの作製に成功し、そこにがん遺伝子である HER2 遺伝子を過剰発現させることで発がんへの初期の変化を観察することに成功しました。成果は 6 月 21 日、国際科学誌「*International Journal of Cancer*」の Research Article として掲載されました。今回見出した研究成果が、発がん機序解明及び新規のがん治療薬の開発に応用されることが期待されます。

◆研究者からのひとこと

ヒト iPS 細胞を用いて発がん機序を解明すべく研究を行いました。肺がんは予後不良の疾患でありこの研究が少しでもがんの早期発見・治療につながるものになればと期待しています。



三浦大学院生



PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

肺がんは先進国のがん死の第一位を占める予後不良の疾患です。早期がんは手術で根治できる可能性が高いですが、多くの肺がんは進行がんで発見され、薬物療法を行うも治癒に至る症例は限られています。そのため、肺がんの治療成績の向上には、新しい予防法・診断法・治療法を開発することが必要と考えています。この革新的な肺がん医療を実現するため、第一に肺がんを知ること、すなわち、肺のがん化メカニズムを解明することが重要と考え、正常肺細胞からがんに至る、段階的ながん化の過程を連続的、かつ詳細に検討できる研究対象・モデルの開発が必要と考えました。これまでの研究対象としては、がん化の最終産物ともいえるヒトの肺腫瘍検体や、特殊な環境で培養された肺がん細胞株、さらには動物モデルが使われていました。しかしながら、これらを使用した研究のみではヒト正常細胞が悪性細胞にがん化する過程におこる連続的な生物学的イベントの解明は困難です。そこで、正常肺細胞からの段階的ながん化のプロセスを「見える化」し「介入できる」革新的なモデルの作製が必要であると考え、ヒト iPS 細胞に注目し、新しいモデルの作製を目指しました。

<研究成果の内容>

肺疾患モデルや肺発生のモデルとして、ヒト iPS 細胞から各種増殖因子や低分子化合物を培養培地に添加する事で肺のミニ臓器である肺泡オルガノイド (Human Lung Organoid: HLO)を培養 dish 上で作製する方法が報告されており (山本ら. Nat Methods 2017、興梠ら. Stem Cell Reports, 2019)、これらの方法を参考に HLO をコンスタントに作製できる体制を確立しました (図 1)。研究者らのグループはがん遺伝子の一つである HER2 の膜貫通領域変異 HER2^{G660D}が家族性に多発性肺癌を発生する事を報告しており(山本ら. J Nat Cancer inst 2014)、HER2 の過剰発現が強力な発がん因子であると考えています。そこで、HER2 の過剰発現による正常肺組織への影響を検討するために、薬剤 (Doxycycline)誘導的に HER2 の過剰発現が可能になったヒト iPS 細胞を作製した後、図 1 のプロセスに従って HLO を作製しました。HER2 の過剰発現が無い状態では、扁平な細胞が単層に並び球形状を示すのに対し、HER2 を過剰発現させた状態では、立方状の細胞が乳頭状構造を呈し、前がん病変に類似した構造を示すことが判明しました (図 2)。また、HER2 の活性化による下流経路の変化を確認したところ RAS/RAF/ERK 経路⁽⁴⁾の活性化が明らかとなり、この経路の活性化が組織学的過形成を引き起こした可能性が示唆されました。HER2-HLO は臨床において腺癌のマーカーとして用いられている TTF1 の高発現及び転写因子の変動も肺がんを示唆するものでした。これらの結果から、我々がヒト iPS 細胞から作製した HLO は肺としての特性を持ち、そこにがん遺伝子を発現することで、前がん病変の模倣が可能であることを明らかにしました。

PRESS RELEASE

図 1.

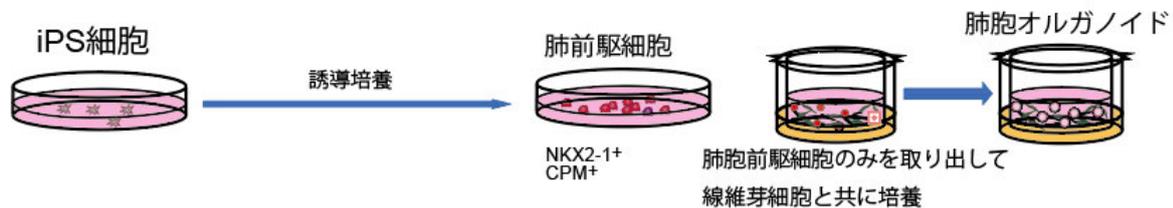
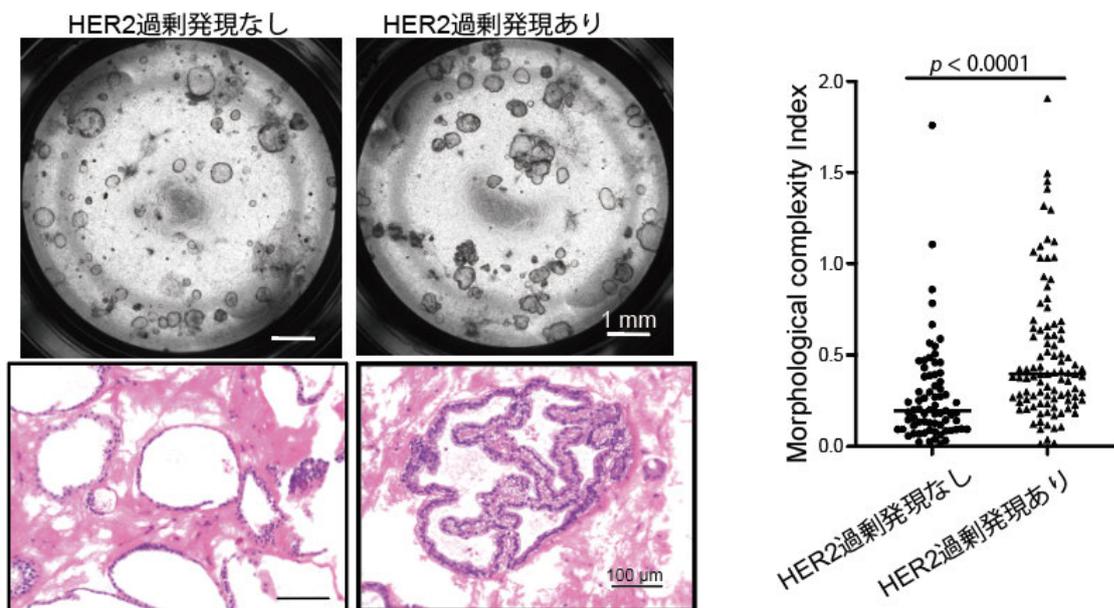


図 2.



<社会的な意義>

ヒト iPS 細胞から *in vitro* で肺を作製する技術は近年報告されてきており、徐々に疾患モデルとしての役割も出てきています。今回の成果は正常な肺組織がいかにして悪性化しがんとなるかを解明する第一歩であり、今後発がん機序の解明や新しい治療法開発につながると期待されます。

■論文情報

論文名：Oncogenic potential of human pluripotent stem cell-derived lung organoids with HER2 overexpression

掲載紙：International Journal of Cancer

著者：Akihiro Miura, Daisuke Yamada, Masahiro Nakamura, Shuta Tomida, Dai Shimizu, Yan Jiang, Tomoka Takao, Hiromasa Yamamoto, Ken Suzawa, Kazuhiko Shien, Masaomi Yamane, Masakiyo Sakaguchi,



PRESS RELEASE

Shinichi Toyooka, Takeshi Takarada

D O I : <https://doi.org/10.1002/ijc.33713>

U R L : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.33713>

■研究資金

本研究は、科学研究費補助金の支援を受けて実施しました（基盤研究 B(17H04399)、若手研究 (20KT17748)）

■補足・用語説明

- [1] ヒト iPS 細胞 - 体細胞にリプログラミング因子を導入して初期化することで作製される人工多能性幹細胞。胎盤を除く全ての細胞に分化可能であり、無限の増殖能を持っている。
- [2] オルガノイド - 幹細胞を用いて、試験管内で作製が可能な 3 次元構造を有する組織体。発生、細胞のがん化、そして薬剤開発への応用が期待されている。
- [3] Human Epidermal Growth Factor 2 (HER2) - 細胞表面に局在している受容体の一種。肺がんや乳がんでは変異が確認されている。
- [4] RAS/RAF/ERK 経路 - HER2 を含めた受容体によって活性化される細胞内シグナルの一種。細胞のがん化とも関連性がある。

<お問い合わせ>

岡山大学学術研究院医歯薬学域（医）
組織機能修復学分野 教授 宝田剛志
（電話番号） 086-235-7407



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。