

2S-Ep02 癌幹細胞を標的とした創薬の可能性

○諫田 泰成
(国立衛研・薬理)
kanda@nihs.go.jp

近年、多くの固形癌は一部の未分化な癌幹細胞を起源として構築されることが明らかになりつつある。癌幹細胞の実体については不明な点が多いが、癌幹細胞は既存の薬剤に対する抵抗性を示しており、化学療法後に残存した癌幹細胞が再発や転移に関与するモデルが提唱されている。癌の根治を目指すためには癌形成の源である癌幹細胞の増殖を阻害するアプローチが期待されるものの、癌幹細胞の単離・培養法が確立されておらず、創薬応用に限界がある。

一般に、癌幹細胞の濃縮法として、低接着ディッシュを用いたスフィア形成法、色素排出能を指標とした Side population 法、細胞表面抗原による分離法などが知られている。今回は、アルデヒド脱水素酵素 (aldehyde dehydrogenase, ALDH) 活性を指標に調整した細胞集団の特性をご紹介します。ヒト乳癌細胞株 MCF-7 において、約 1% の ALDH 陽性細胞が認められる。ALDH 陽性細胞は親株と比較して、Nanog などの未分化マーカーの発現が亢進していること、5-フルオロウラシルなどの既存の抗癌剤にも耐性能力を獲得していること、ヌードマウスにおける腫瘍形成能も高いことなどから、癌幹細胞の特性を有していると考えられる。この系を用いて、マイクロアレイ法により癌幹細胞に高発現している遺伝子の網羅的解析を行った結果、多くの受容体や転写因子などを見いだした。

本シンポジウムでは、その一端としてリゾリン脂質の一種であるスフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) による癌幹細胞の新たな増殖機構についてご紹介し、抗癌剤の標的分子や予後マーカーの探索などに対する癌幹細胞の有用性を議論したい。

Cancer stem cells for drug discovery

○Yasunari Kanda
(Div. Pharmacol., NIHS)

Key words receptor, cancer stem cell, lipid, drug discovery

2S-Ep03 細胞を用いた毒性評価 ～その期待と課題～

○上田 忠佳
(DS ファーマバイオメディカル 研究開発本部 開発部 学術開発第2グループ)
tadayoshi-ueda@bio.ds-pharma.co.jp

医薬品・食品・化粧品等の研究開発において、細胞を利用した評価系は必要不可欠なものとなっている。評価に使用される細胞も各組織由来の株細胞、初代培養細胞そして不死化機能保持細胞と多種多様であり、近年では再生医療研究の知見を活かした ES 細胞や iPS 細胞さらに成体幹細胞などから分化させた細胞も使用されるようになってきている。また、工学分野との融合による培養器材の開発も急速に進歩しており、単層培養から共培養、そして3次元培養へと培養器材も進化しつつある。一方、培養液に関してもウシ胎仔血清を添加して細胞を培養する方法から低血清培地、無血清培地そして化学合成培地へと開発が進められている。

このような背景から、研究レベルにおいては「より生体に近い疑似モデル」の技術開発は目覚ましいものがあり、生体への予測性も随分向上しているが、その一方で、実用化にあたっては疑似モデルの作製そのものに多大な時間とコストがかかるため、費用対効果の面で顧客側での採用には慎重にならざるを得ない現状がある。さらに、研究レベルでの開発が進歩するのに反して、顧客側での細胞培養の基礎的知識、技術の低下も目立つようになってきた。

細胞培養の技術には標準化されたものはなく、各研究機関、研究室において代々受け継がれてきたものであり、それぞれの操作の意味、理由を理解しないまま、ただ漠然と操作している施設が多いのが現状である。また、遺伝子工学的手法を用いた解析・分析技術の向上により、同じ細胞株であっても研究機関ごとでの継代・保管を経ることで微妙に性質が異なることなども、新たな課題として浮かび上がってきた。今後、細胞を用いた毒性評価が広く利用されることになれば、培養技術の標準化や使用する細胞そのものの標準化は、よりその意味合いを深めるものと考えている。

弊社は1972年に日本国内で最初に細胞および関連製品を上市した企業として、これまでに40余年にわたり多くの研究機関に10万件を超える細胞を供給してきた。日本の細胞研究に少なからず貢献してきた企業として、細胞を用いた毒性評価への期待とその課題を具体的な例を挙げて紹介したいと考えている。

Evaluation of toxicity test using the Cell cultures ～Expectation and Problem～

○Tadayoshi Ueda
(DS Pharma Biomedical Co., Ltd. GroupII Product Management & Business Development)

Key words cell, toxicity, serum-free culture, three dimension