	研究代表者	北海道大学・医学研究院・教授 田中 伸哉 (たなか しんや)	研究者番号：70261287
	研究課題情報	課題番号：24H00037 ハイドロゲル、バイオマテリアル、がん幹細胞、リプログラミング、分子標的治療	研究期間：2024年度～2028年度

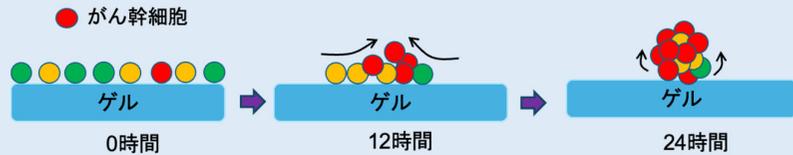
なぜこの研究を行おうと思ったのか (研究の背景・目的)

●研究の全体像

がんは我が国の死因の第1位で、現在初期治療は進んでいるが、再発が問題となっている。がんには治療が効かないがん幹細胞が少数含まれており再発の原因となるが、がん組織の中でがん幹細胞は非常に少数で、診断法や治療法がないのが問題である。そのため、がん幹細胞を迅速に見つけて、治療する方法の開発が社会の高いニーズである。我々はハイドロゲルを用いた異分野融合研究を進め、ハイドロゲルががん幹細胞を24時間で迅速に創り出す現象を見いだした。ゲル上でがん細胞が先祖返りをしてがん幹細胞となる。すなわちゲルがリプログラミングを誘導するもので、**ハーブ現象**と名付けた。オリジナリティの高い画期的な発見である。本研究の基軸は「ハイドロゲルを利用して細胞の運命を変える」ことで、高機能ゲルを開発し、ゲルを利用してがん細胞の性質を明らかにし、統合解析で得られた情報からがん幹細胞の診断法・治療法を確立する。一連の研究は、材料科学、生物学、医学の異分野融合研究の成果となり、新たな学問領域「マテリアルゲノミクス」の確立が期待される。

1. 発見

ハーブ現象とは
ハイドロゲル活性化リプログラミング現象
HARP (hydrogel activated reprogramming) 現象



2. がん組織の成り立ち

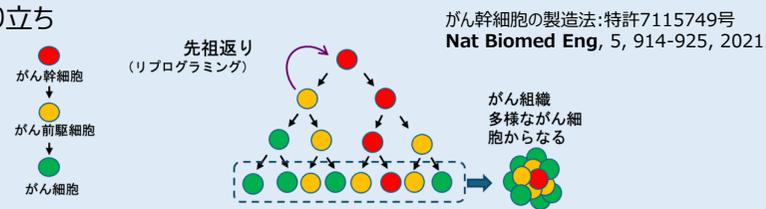


図1 HARP現象のイメージ図 1. 発見：黄色や緑のがん細胞が赤のがん幹細胞に先祖返りする。2. がん組織の成り立ち：がんは赤のがん幹細胞、黄色のがん前駆細胞、緑のがん細胞という階層構造からなる。

●研究の背景

本研究は我々がダブルネットワーク構造を持つ高機能ゲル (DNゲル) が極めて短時間に多くの種類のがん細胞をリプログラミングする画期的な方法 (**ハーブ現象**) を発見したことに始まる。DNゲルは北大先端生命科学研究院のグン・チェンピン博士が独自に開発したもので2種類のモノマーを段階的に重合させて製造される (Gong, *Science* 344, 2014)。研究代表者はグン博士と10年以上共同研究を続けており (Mu, *Nat Commun* 13, 2022)、オリジナルハイドロゲルを用いたがん幹細胞誘導法は独創性が高い (田中 **基盤研究A**19H01171)。また空間トランスクリプトーム解析には病理組織を見極める目と高い技術が必要であるが、当該研究室には質の高い病理組織解析技術が備わっている (Saito, *Nature* 602, 2022; Suzuki, *Nature* 603, 2022; Yamasoba, *Cell* 185, 2022; Kimura, *Cell* 185, 2022)。

●研究の目的

本研究では、*Science*として様々なモノマーの荷電や弾性率を変化させて高率良くハーブ現象を誘導する高機能ゲルを開発する。特に複数がん組織に存在するがん幹細胞ニッチを模倣するゲルを空間情報解析技術を利用して創ることで、患者のがんの再発細胞を迅速に検出・診断する。また薬剤ライブラリーのスクリーニングを行いがん幹細胞治療薬の創出を目指す。

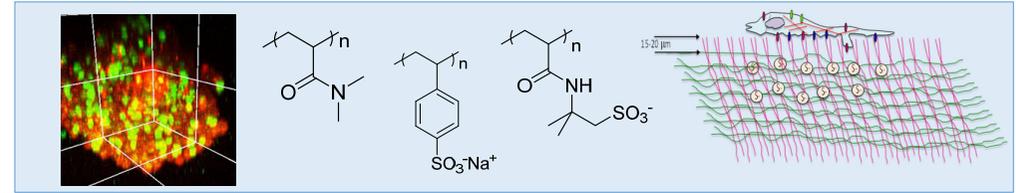


図2 ハーブ現象の蛍光抗体法でのSOX2発現細胞 (緑色) の写真 (左)。ハーブ現象を誘導するハイドロゲルを構成するモノマーの化学式 (中央)。ダブルネットワークゲルから刺激を受ける細胞の模式図 (右)。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●がん幹細胞ニッチを模倣するゲルを開発する

がん組織の中で、がん幹細胞の居場所であるニッチに対応するゲルを開発する。具体的には、細胞株や患者由来検体を用いたシングルセル解析、Raman顕微鏡解析、空間トランスクリプトーム解析を用いて統合情報解析を行うことでニッチ別ゲルを確立する。

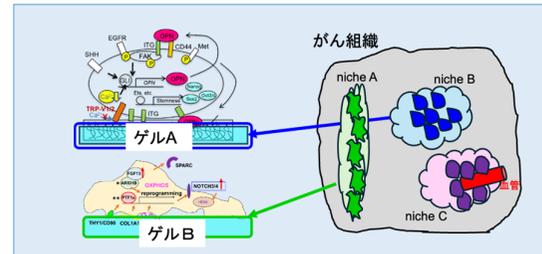


図3 がん幹細胞ニッチを模倣するゲルの開発。ゲルAがニッチAを、ゲルBがニッチBを模倣するという仮説を検証し、さらにニッチCに対応するゲルを新規開発する。

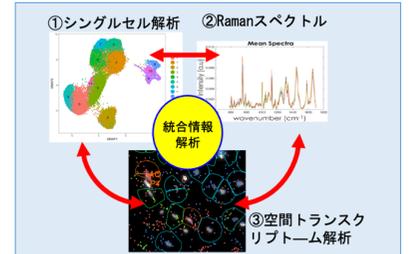


図4 空間統合解析のモデル。シングルセル解析、Ramanスペクトル、空間トランスクリプトーム解析データを統合してがん幹細胞クラスターを解析する。

●ゲルでがん幹細胞を診断・治療する (社会還元)

外科手術がん組織を用いて新規がん幹細胞マーカー・治療薬の探索を行う。本研究では、肺がんに焦点を当て、治療法確立を目指した肺がん幹細胞を樹立する。個別化医療への展開では、初発の生検・手術検体について、再発予測、治療予測の可能性を探ります。がん幹細胞治療薬開発では、短期間で有効なシーズを得るため、FDA承認薬を用いて研究を進める。

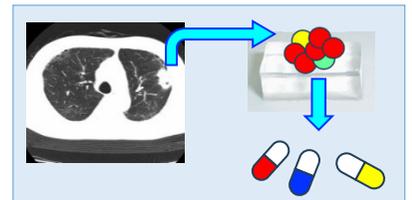


図5 肺がん組織からがん幹細胞を診断し、治療薬を得る。

●新学術分野「マテリアルゲノミクス」確立 (社会還元)

本研究はゲルを用いてがんを治すことである。実際の患者検体を用いて検証し、癌の多様性の解明、がん幹細胞の診断法・治療法を確立する。この一連の研究は、バイオマテリアルを用いて細胞の運命を変えることに挑むものであり、材料科学、生物学、医学の異分野融合研究の成果となり、新学術分野「マテリアルゲノミクス」を創出する。

