

## ヒト脳腫瘍グリオーマモデル細胞の悪性度を評価する Cancer GPS を開発

～革新的な異分野融合研究技術！がんの悪性度評価に期待～

### ポイント

- ・水溶性赤色発光分子に基づく Cancer GPS（がん悪性度評価システム）を開発。
- ・細胞を傷つけることなくヒト脳腫瘍グリオーマモデル細胞の悪性度の数字による可視化を実現。
- ・数時間にわたる持続的な診断を可能とし、がんの悪性度評価法の開発に期待。

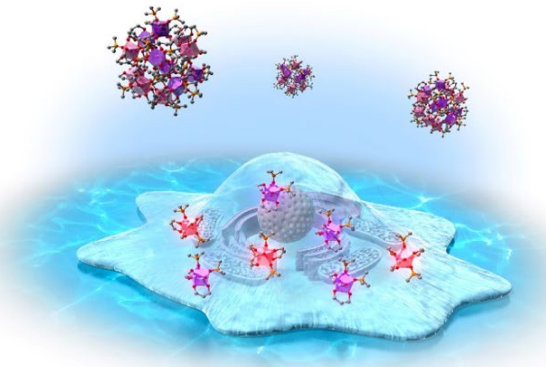
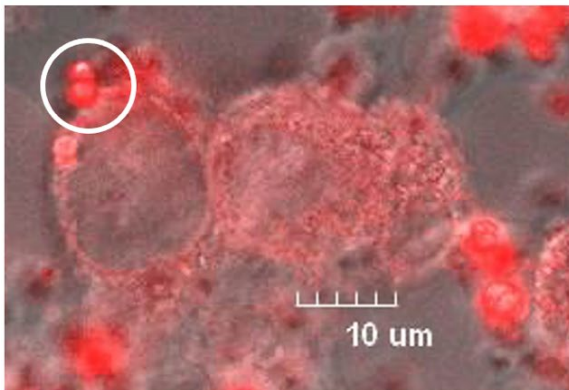
### 概要

北海道大学大学院工学研究院、同大学創成研究機構化学反応創成研究拠点（WPI-ICReDD）の長谷川靖哉教授、同拠点のワンメンフィ特任助教、同拠点並びに同大学大学院医学研究院の田中伸哉教授の研究グループは、赤色発光分子を用いた Cancer GPS（がん悪性度検査システム）を開発し、光を用いたヒト脳腫瘍の悪性度解析に成功しました。本研究は、京都大学の田中 求教授及び山形大学の松葉 豪教授らのグループも共同研究として参加しています。

悪性度の正確な評価は治療の鍵となります。発光分子プローブ\*1 を利用したバイオイメーjing技術\*2 は、細胞や組織の観察及び解析に非常に有力です。がんの「位置・形」を明らかにするための発光分子プローブの研究が国内外で活発に行われています。一方で、がんの「悪性度」に関する情報を取得するための検査は侵襲性が高いものもあり、偶発的な合併症の危険性が高く、経済的・身体的・精神的に大きな負担を伴うことも認識されています。このため、非侵襲性の発光分子プローブが、がんの「悪性度」検出技術として注目を浴びています。

今回開発した Cancer GPS（Cancer Grade Probing System：がん悪性度評価システム）は、赤色発光分子を水溶性にし、バイオイメーjing技術を用いて *in vitro* でヒト脳腫瘍グリオーマモデル細胞の悪性度を数字で可視化しました。Cancer GPS は、腫瘍の増殖プロセスにより数時間にわたる持続的な診断が可能であり、*in vivo* でがんの動的な観察と評価ができるため、持続可能な開発目標（SDGs）を満たす次世代の医学研究技術への応用展開が期待されます。

なお、本研究成果は、2024 年 1 月 22 日（月）公開の Nature 姉妹誌 Scientific Reports 誌に掲載されました。



悪性度の高い脳腫瘍 NHA/TSRA に Cancer-GPS カプセルが取り付き、がん細胞内に侵入する様子。

## 【背景】

「がん」は、1981年以來、日本において死因第1位となっており、公衆衛生上の深刻な問題となっています。成功裏な治療の可能性を高めるためには、早期がん診断の普及が不可欠です。バイオイメージングプローブ\*3は、従来の侵襲手術と比較して体への負担を最小限に抑え、さらに腫瘍細胞の位置と形を画像で可視化するため、注目を集めています。発光分子を活用したバイオイメージングプローブは、腫瘍（特に早期がん）の悪性度診断において期待されています。

## 【研究手法】

研究グループはこれまで、発光性レアアース分子の開発を行ってきました。中でも研究グループが開発したユウロピウム（Eu）分子は強い赤色発光を示します。さらに、ユウロピウム分子の発光物性（発光速度定数）は分子周りの環境に極めて敏感であることが知られています。

本研究では水溶性のユウロピウム分子から構成されるがん悪性度検査システム（Cancer Grade Probing System, Cancer GPS）を構築し、腫瘍悪性度の検出を行いました。具体的には、赤色発光水溶性ユウロピウム分子を腫瘍細胞培地に適下し、一定時間後腫瘍細胞における赤色発光から腫瘍細胞の悪性度を評価しました。

## 【研究成果】

ユウロピウム分子「Cancer GPS」は水溶液で分子集合体を形成します（図1）。この集合体は細胞培地中でも分解せずに安定であり、ヒト脳腫瘍グリオーマモデル細胞の表面に取り付いて、細胞内にCancer GPSが侵入します（図2）。腫瘍細胞におけるCancer GPSの赤色発光を測定し、特有の発光速度定数の解析から、悪性度がグレードII（良性、NHA-TS）、グレードIII（準悪性、NHA-TSR）、グレードIV（悪性、NHA-TSRA）までの脳腫瘍グリオーマモデル細胞を解析しました（図3）。

Cancer GPSが腫瘍細胞に入り込むと、その発光速度定数は腫瘍細胞の悪性度に依って変動します。3時間の注射後、グレードII（良性）、グレードIII（準悪性）、グレードIV（悪性）の腫瘍細胞において、それぞれ4%、7%、及び27%の発光速度定数の増加が確認されました。悪性度が高い腫瘍細胞は、Cancer GPSによって大きな影響を受け、その発光速度定数の増加が促進され、悪性度を評価することに成功しました。

本研究で開発したCancer GPSが、世界で初めて腫瘍モデル細胞の悪性度を数値で明示的に可視化しました。

## 【今後への期待】

本研究により、赤色発光分子の水化及びバイオイメージング技術を用いてCancer GPS（Cancer Grade Probing System：がん悪性度評価システム）を開発することに成功し、腫瘍細胞の悪性度を評価することができました。細胞培養環境における3時間内で、ヒト脳腫瘍グリオーマモデル細胞の悪性度を数字で可視化しました。工学と医学の融合により開発したCancer GPSは、水溶性バイオイメージングプローブとしてin vitroでの応用に成功しており、in vivoでのがんの悪性度を非侵襲的に観察・評価することも期待されています。Cancer GPSの創製が革新的ながんの悪性度評価技術を大きく発展させることができます。また、持続可能な開発目標(SDGs)のSDG3（すべての人に健康と福祉を）、SDG9（産業と技術革新の基盤をつくろう）にも大きく貢献します。

## 【謝辞】

本研究は、北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点（WPI-ICReDD）、日本学術振興会（JP20H02748、JP21K18969、JP22H021502、JP22H0451602、JP22K14741、JP19H05719）、「世界視力を備えた次世代トップ研究者育成プログラム」（L-INSIGHT）の支援を受けて実施されました。

## 論文情報

論文名 Structure-changeable luminescent Eu(III) complex as a human cancer grade probing system for brain tumor diagnosis（構造変化可能な発光性 Eu(III)錯体：脳腫瘍診断用ヒトがん悪性度検査システム）  
著者名 Wang Mengfei<sup>1,3</sup>、河野允哉<sup>2</sup>、山口優作<sup>2</sup>、Jahidul Islam<sup>3</sup>、庄司 淳<sup>4</sup>、北川裕一<sup>1,3</sup>、伏見公志<sup>3</sup>、渡部 空<sup>5</sup>、松葉 豪<sup>5</sup>、山本暁久<sup>6</sup>、田中 求<sup>6,7</sup>、津田真寿美<sup>1,8</sup>、田中伸哉<sup>1,8</sup>、長谷川靖哉<sup>1,3</sup>（<sup>1</sup>北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点（WPI-ICReDD）、<sup>2</sup>北海道大学大学院総合化学院、<sup>3</sup>北海道大学大学院工学研究院、<sup>4</sup>奈良女子大学大学院工学系、<sup>5</sup>山形大学大学院有機材料システム研究科、<sup>6</sup>京都大学医学物理・医工計測グローバル拠点、<sup>7</sup>ハイデルベルク大学物理化学研究所、<sup>8</sup>北海道大学大学院医学研究院）  
雑誌名 Scientific Reports  
DOI 10.1038/s41598-023-50138-9  
公表日 2024年1月22日（月）（オンライン公開）

## お問い合わせ先

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点（WPI-ICReDD）・同大学院工学研究院  
教授 長谷川靖哉（はせがわやすちか）

T E L 011-706-7114 F A X 011-706-7114 メール hasegaway@eng.hokudai.ac.jp

## 配信元

北海道大学社会共創部広報課（〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jip-press@general.hokudai.ac.jp

## 【参考図】

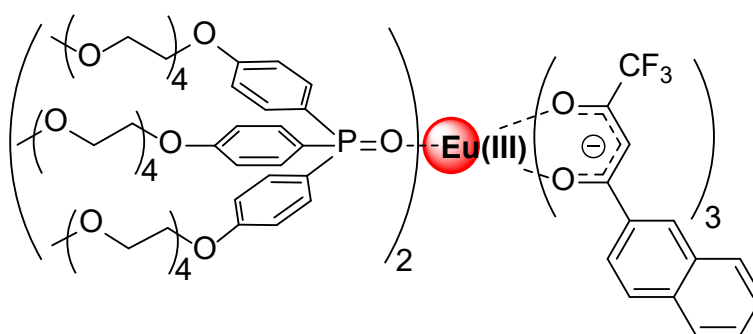


図 1. Cancer GPS を構成する赤色発光水溶性 Eu 分子。

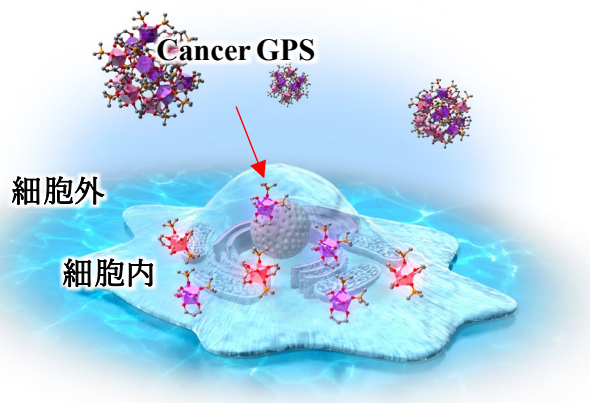


図 2. 細胞実験への応用のイメージ。

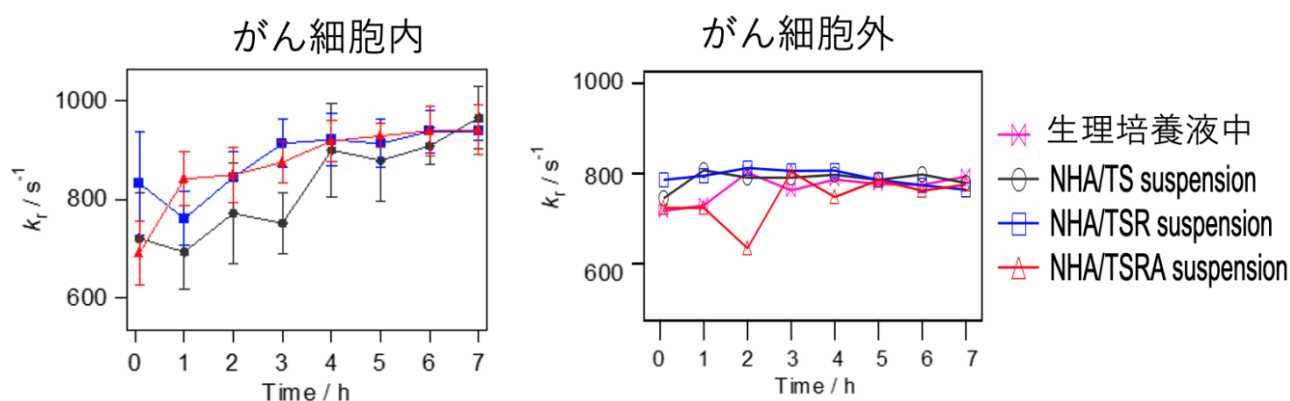


図 3. ヒト脳腫瘍細胞内と細胞外（培養液）における発光速度定数の解析。

#### 【用語解説】

- \*1 発光分子プローブ … 発光分子を使って位置などの情報を検出するシステムのこと。
- \*2 バイオイメージング技術 … 発光分子を生体や細胞に導入して細胞画像や生体内分布に情報を取得する技術のこと。
- \*3 バイオイメージングプローブ … 発光分子を用いた生体観察するシステムのこと。

#### 【WPI-ICReDD について】

ICReDD (Institute for Chemical Reaction Design and Discovery、アイクレッド) は、文部科学省国際研究拠点形成促進事業費補助金「世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)」に採択され、2018 年 10 月に本学に設置されました。WPI の目的は、高度に国際化された研究環境と世界トップレベルの研究水準の研究を行う「目に見える研究拠点」の形成であり、ICReDD は国内にある 18 の研究拠点の一つです。

ICReDD では、拠点長の下、計算科学、情報科学、実験科学の三つの学問分野を融合させることにより、人類が未来を生き抜く上で必要不可欠な「化学反応」を合理的に設計し制御を行います。さらに化学反応の合理的かつ効率的な開発を可能とする学問、「化学反応創成学」という新たな学問分野を確立し、新しい化学反応や材料の創出を目指しています。

