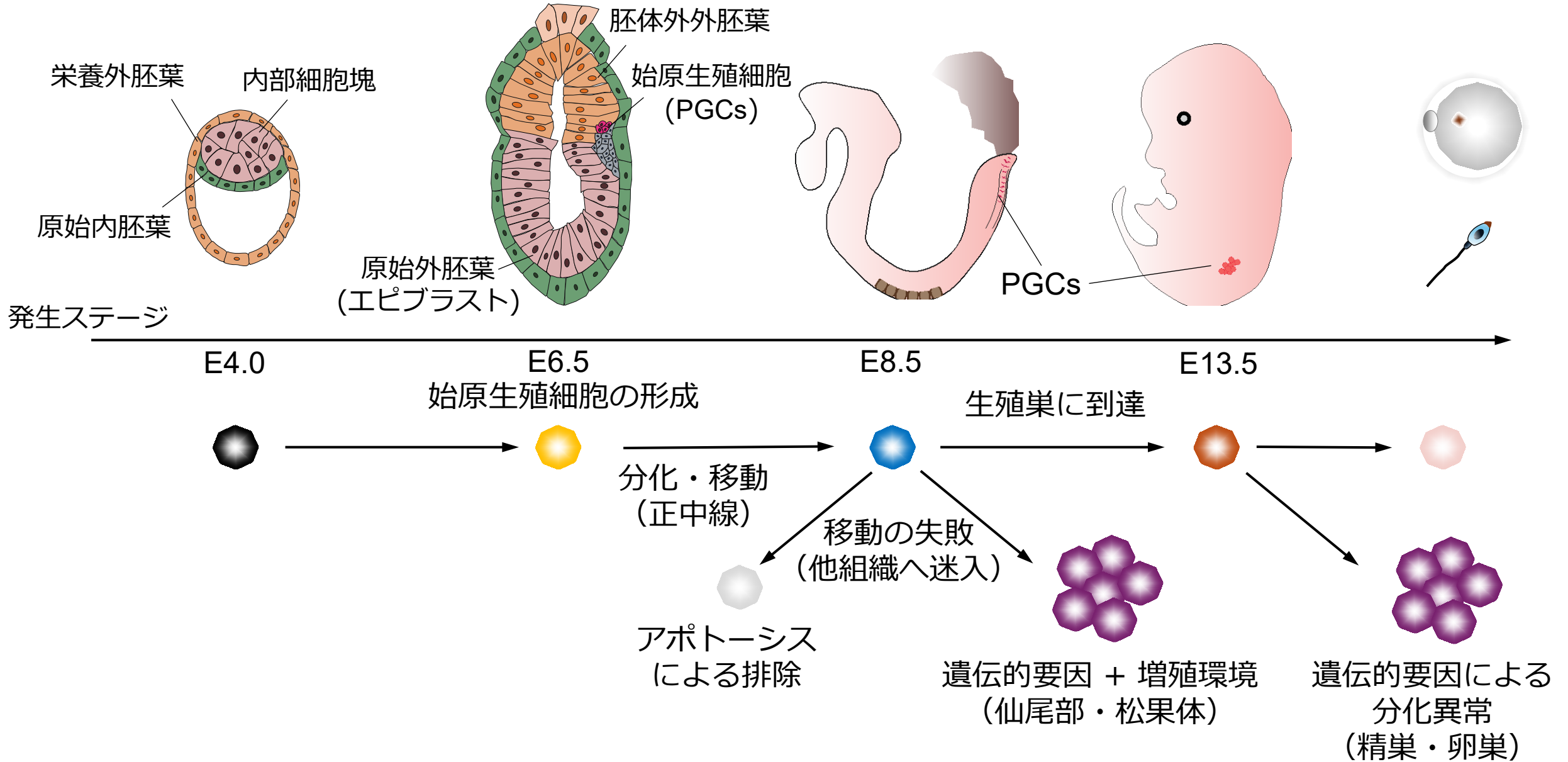


*in vivo/ex vivo*胚細胞腫瘍モデル を用いた創薬スクリーニング

関西学院大学 生命環境学部
生命医科学科 発生再生医科学専攻
教授 関 由行



始原生殖細胞の形成、分化と多能性の獲得と潜在化

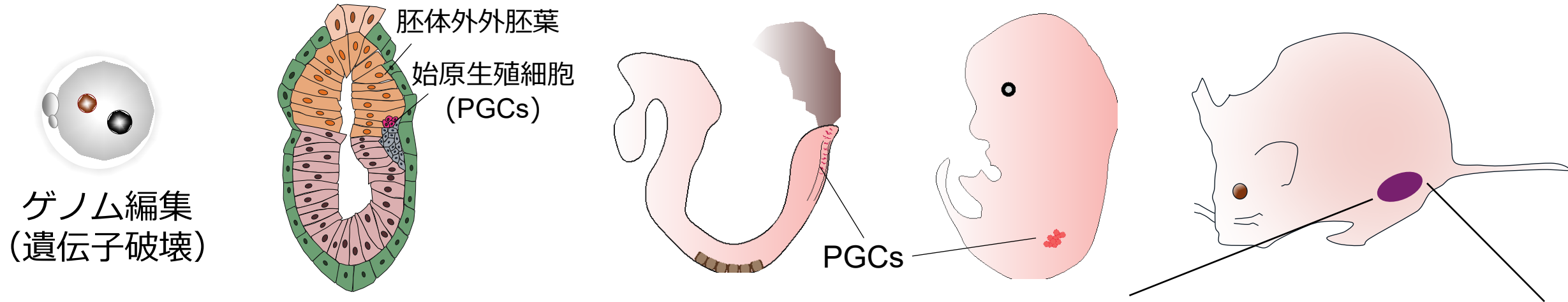


胚細胞腫瘍の世代別罹患率の患者数

		1位	2位	3位	4位	5位	人口10万人当たり の罹患率	患者数
小児がん	0~14歳 (小児)	白血病 (38%)	脳腫瘍 (16%)	リンパ腫 (9%)	胚細胞腫瘍 (8%)	神経芽腫 (7%)		
	15~19歳	白血病 (24%)	胚細胞腫瘍 (17%)	リンパ腫 (13%)	脳腫瘍 (10%)	骨腫瘍 (9%)	14.2人	900人
Adolescent and young adult (AYA) 思春期・若年成人 世代	20~29歳	胚細胞腫瘍 (16%)	甲状腺がん (12%)	白血病 (11%)	リンパ腫 (10%)	子宮頸がん (9%)	31.1人	4,200人
	30~29歳	乳がん (22%)	子宮頸がん (13%)	胚細胞腫瘍 (8%)	甲状腺がん (8%)	大腸がん (8%)	91.1人	16,300人

国立がんセンター がん統計より引用改変

遺伝子改変マウスによる胚細胞腫瘍モデル



Tfap2c

Dnd1

Dazl

Nanos3

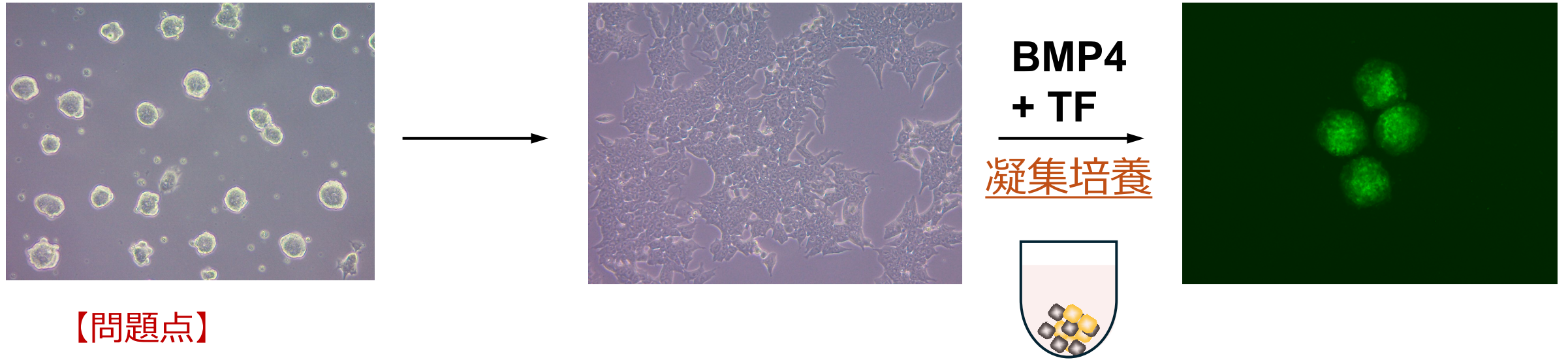
【問題点】

- ・ 胚細胞腫瘍の起源となる始原生殖細胞の分化状態は不明
- ・ 胚細胞腫瘍の発生を促進する外的シグナルが不明
- ・ 遺伝子カスケードなどの詳細な分子機構が不明



精巢性テラトーマ

ES細胞を起点とした浮遊培養による始原生殖細胞誘導法

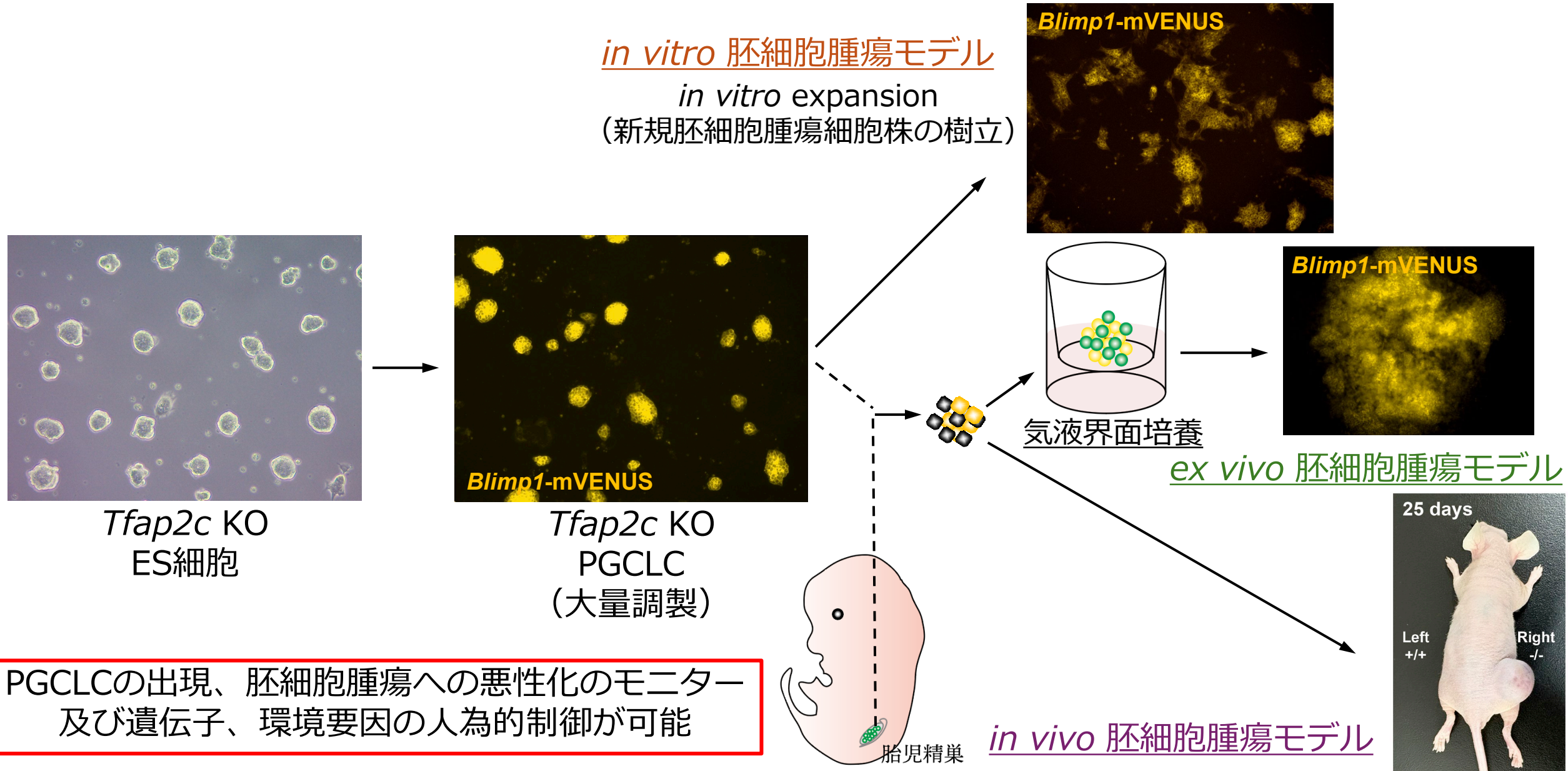


【問題点】

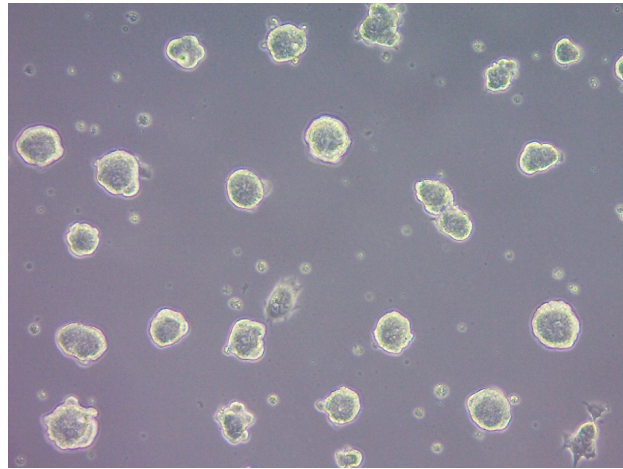
- 1 well当たり最大200個の始原生殖細胞様細胞（PGCLC）の調製
- PGCLCの出現過程のモニタリングが困難
- PGCLC由来胚細胞腫瘍モデルは未構築

PGCLCの『出現』、『分化異常』、『悪性化』へ至る連続過程を、シームレスにモニターできる新規胚細胞腫瘍モデルの構築が必要

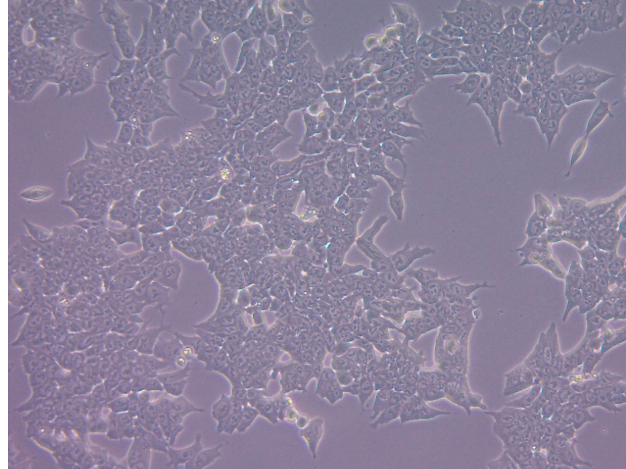
新技術の概要



マウス始原生殖細胞の新規誘導系の確立

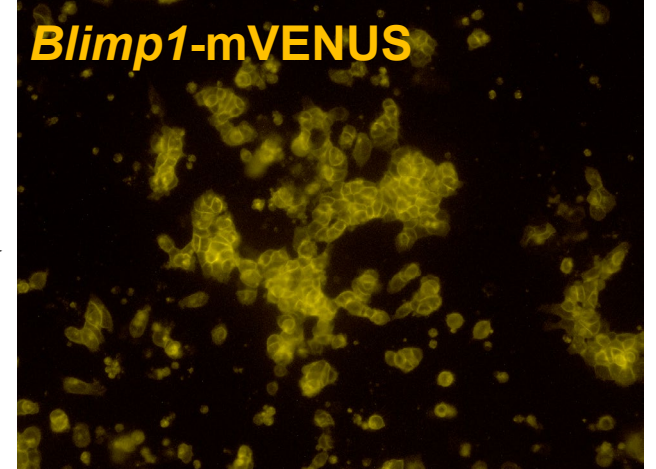


ES細胞



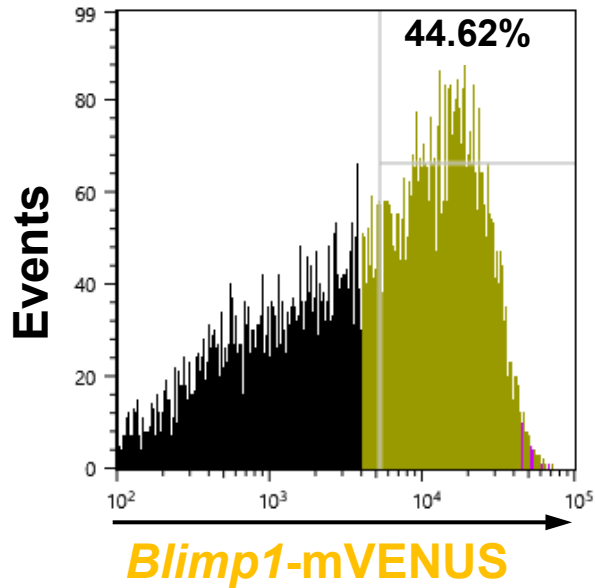
エピブラスト様細胞
(EpiLC)

BLIMP1
PRDM14



PGC-like cell
(PGCLC)

FACS

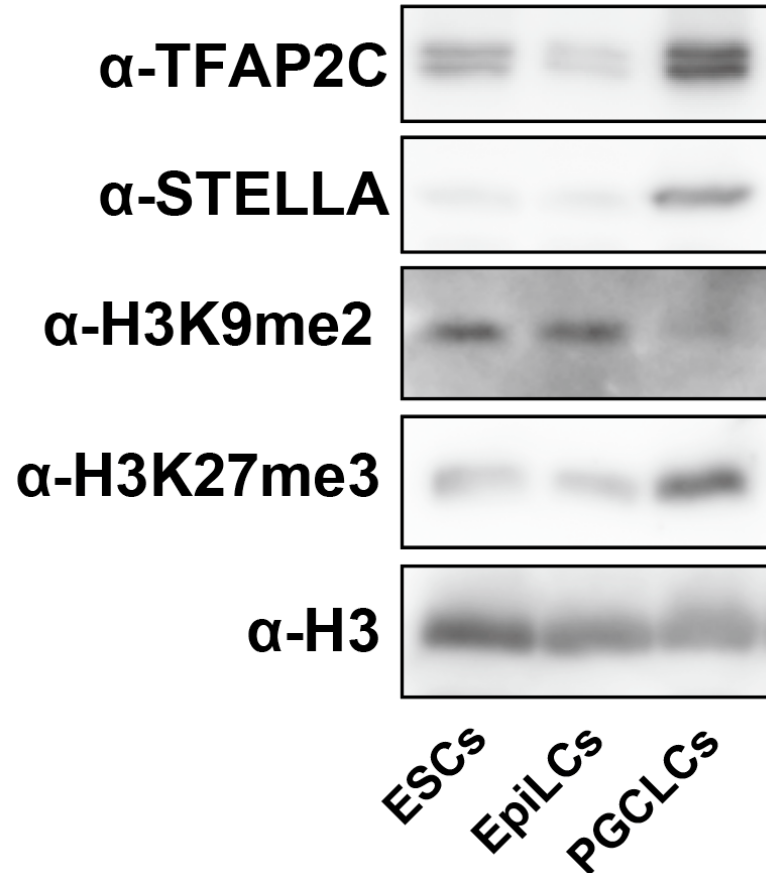


1,000,000/
60 mm dish

BV陽性
PGCLCの純化

生化学実験

Western blotting (タンパク質量の定量)



凝集培養

200 cells/well

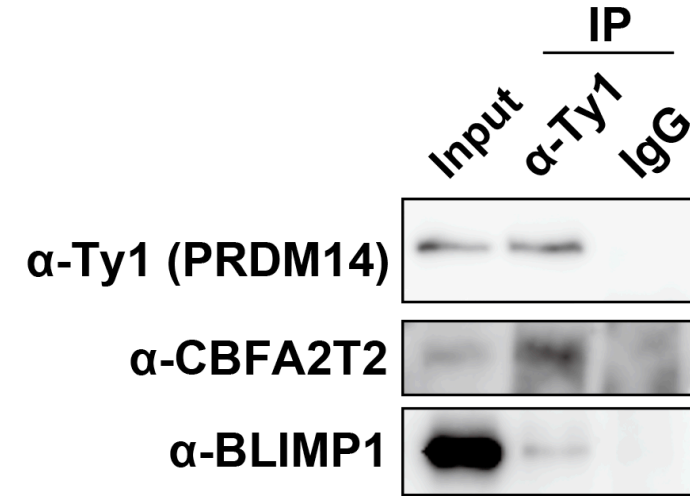


5 plates (96 well)

接着培養

35 mm dish, 1枚

Immunoprecipitation (タンパク質間相互作用)



凝集培養

200 cells/well

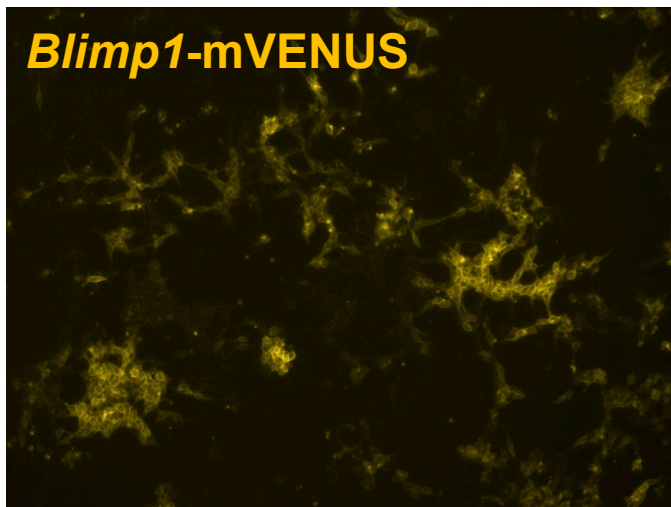


50 plates (96 well)

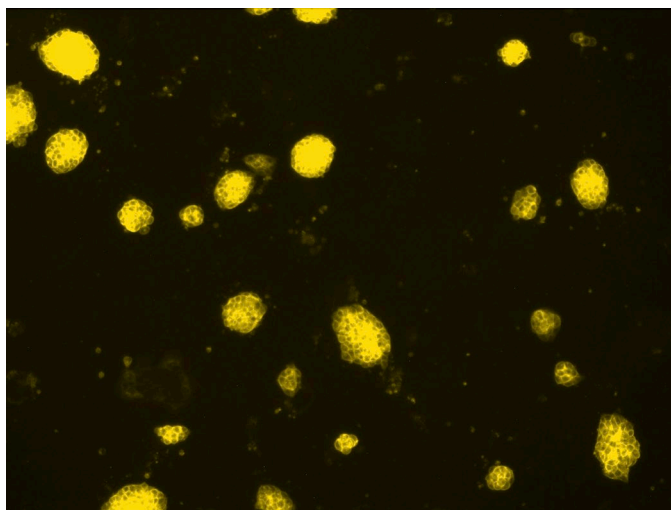
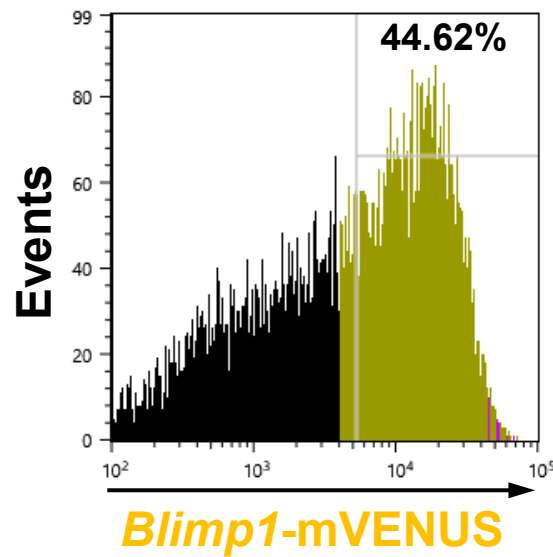
接着培養

60 mm dish, 1枚

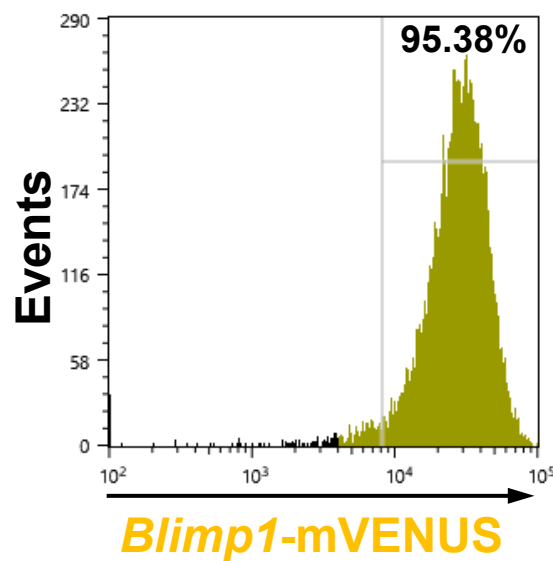
Blimp1-mVENUS



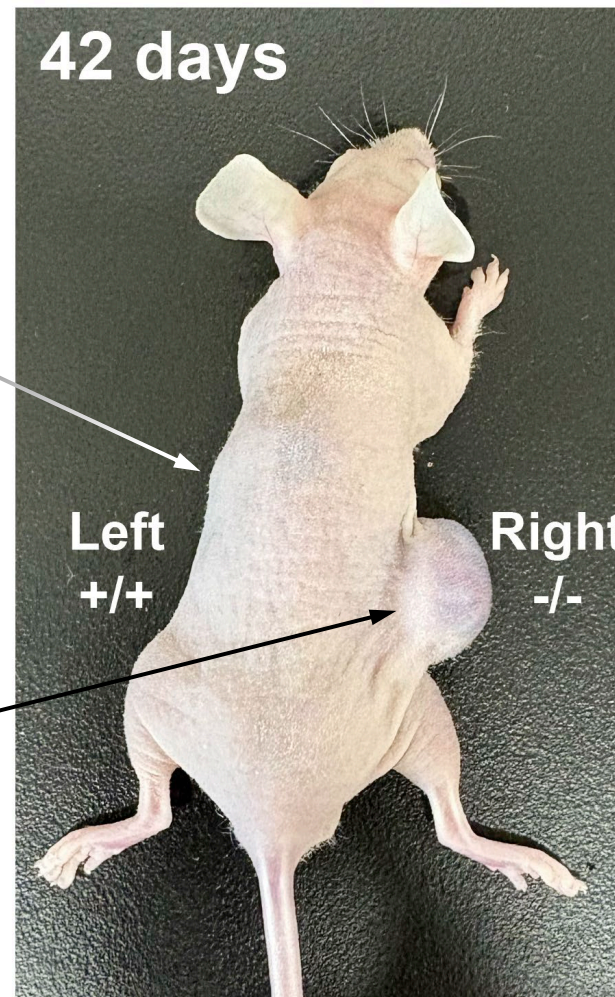
野生型PGCLC



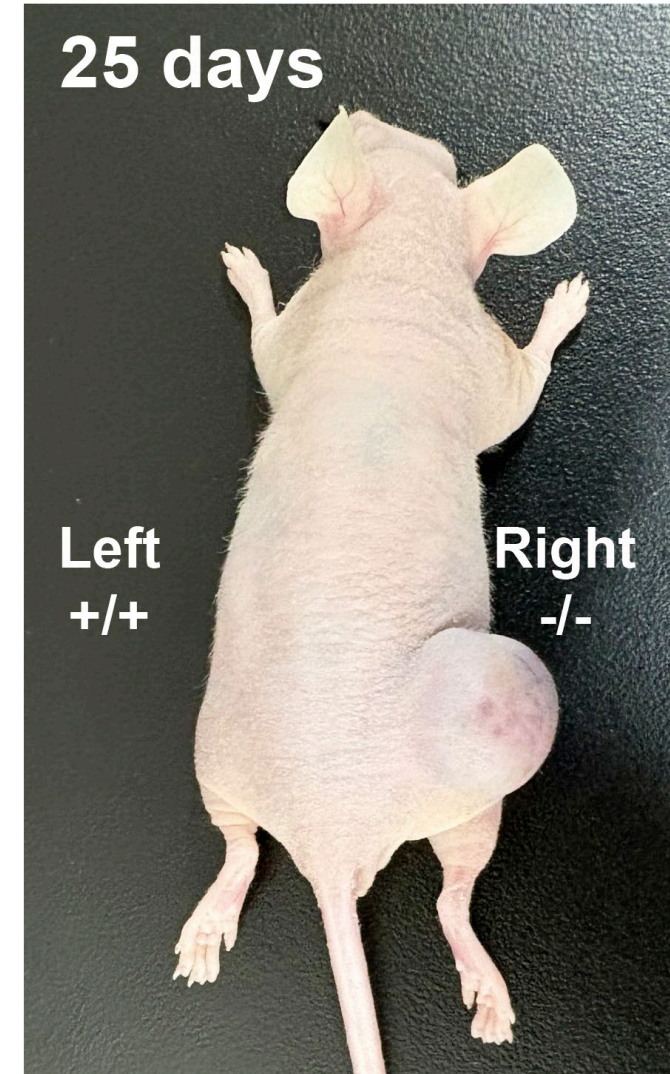
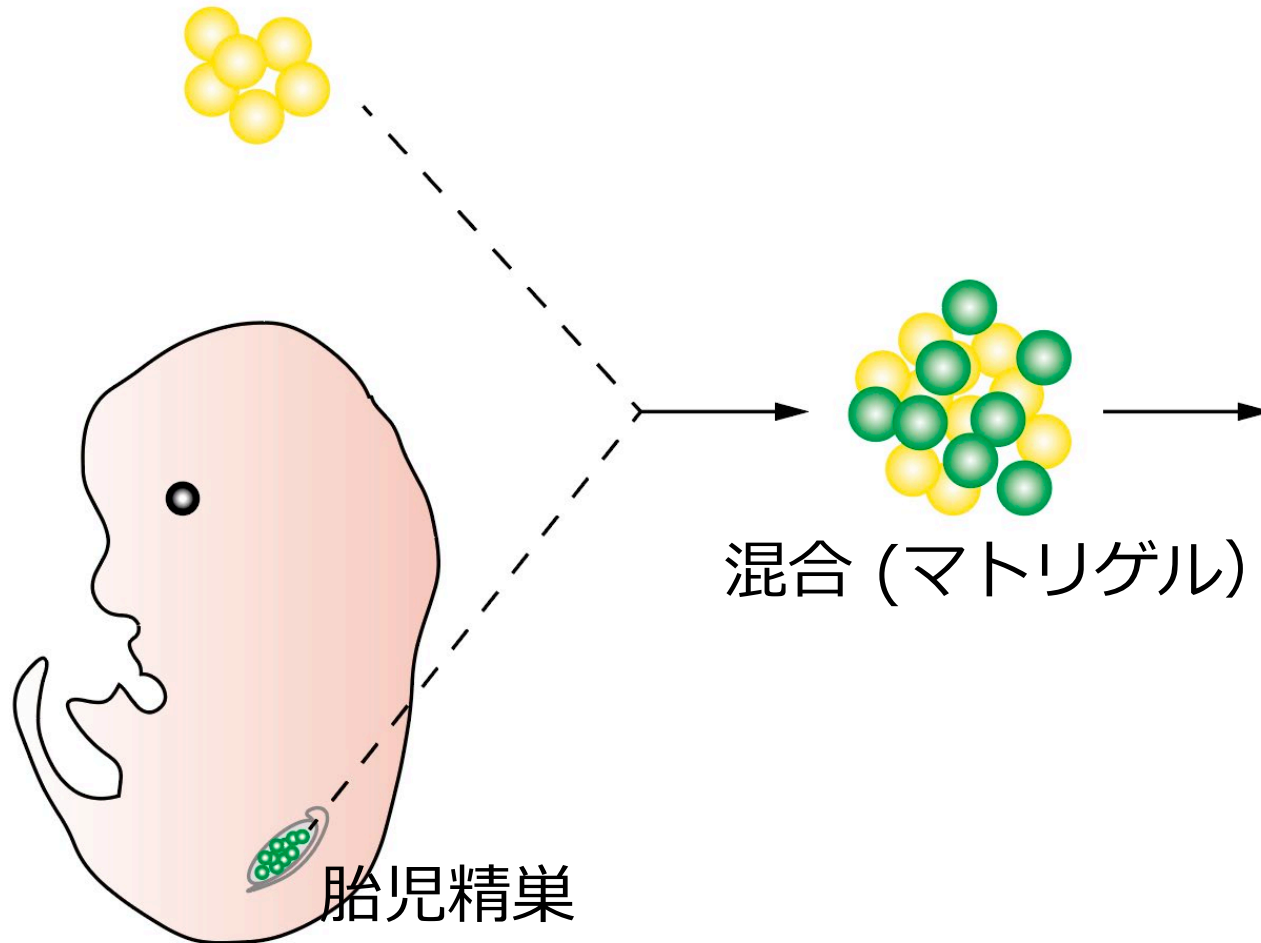
Tfap2c KO PGCLC

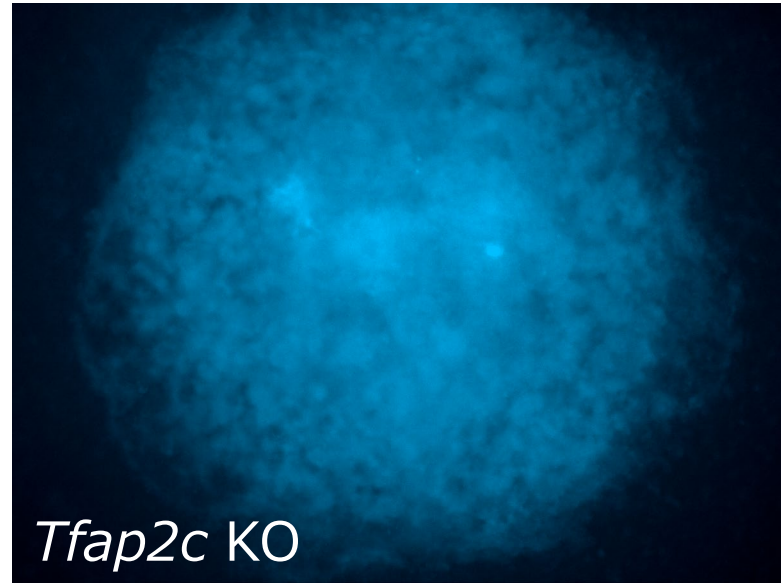
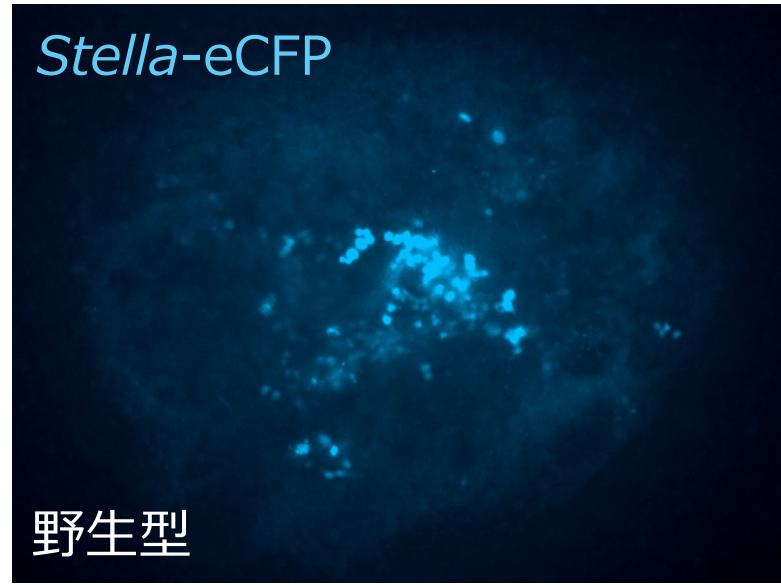
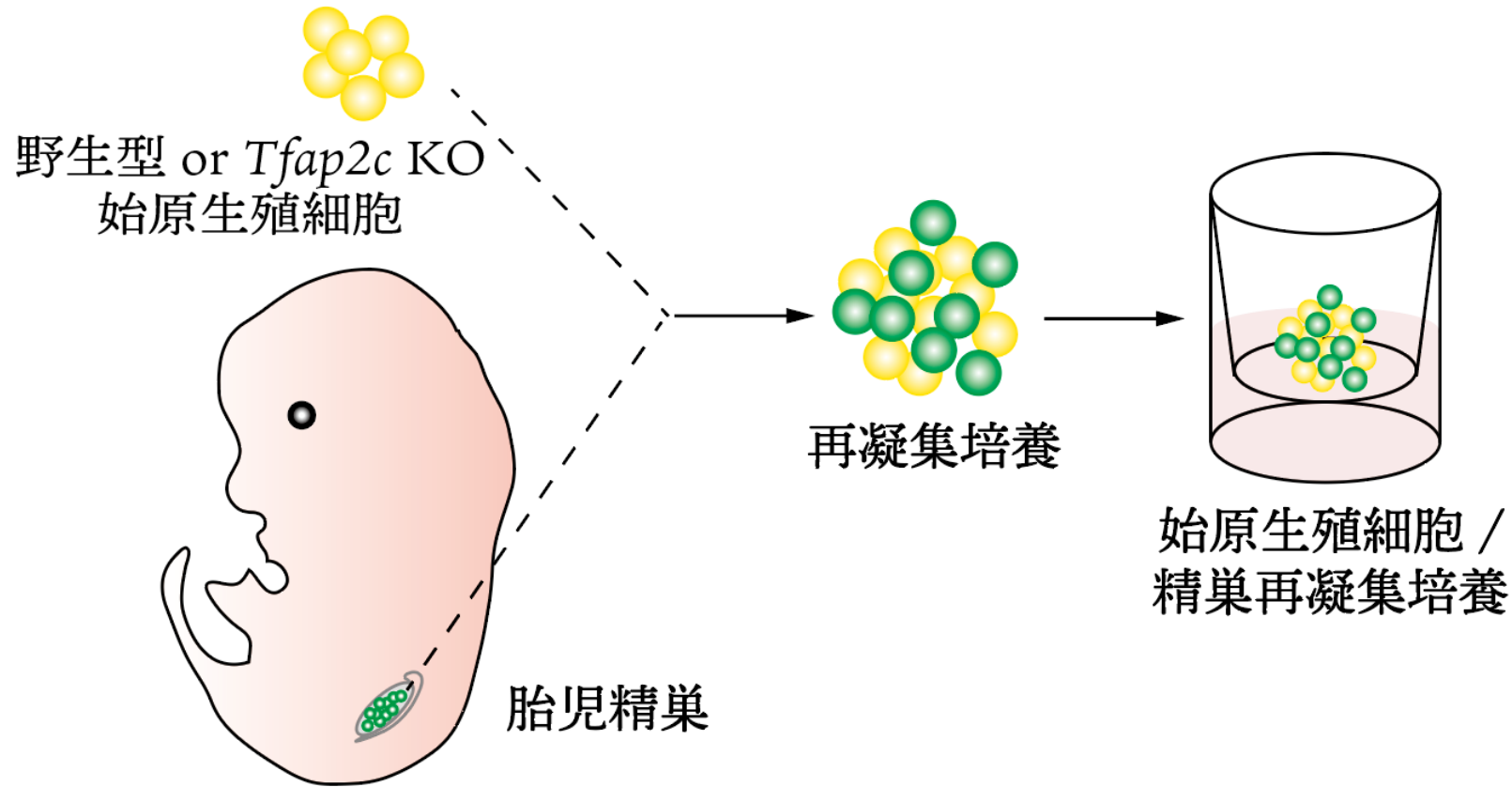


ヌードマウス
皮下移植



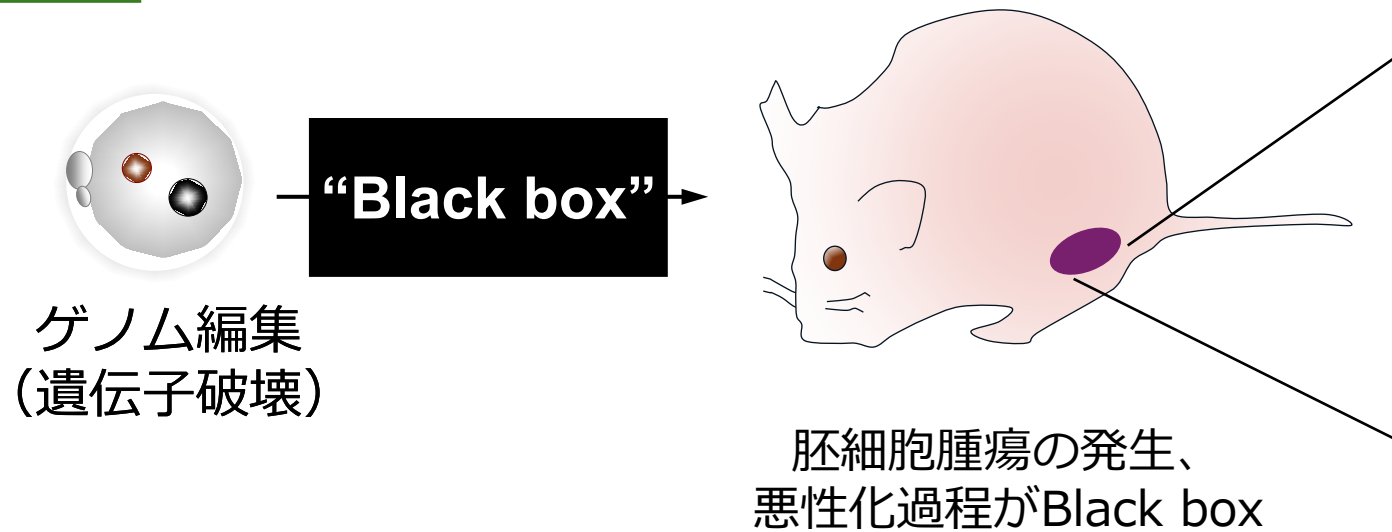
野生型 or *Tfap2c* KO PGCLC



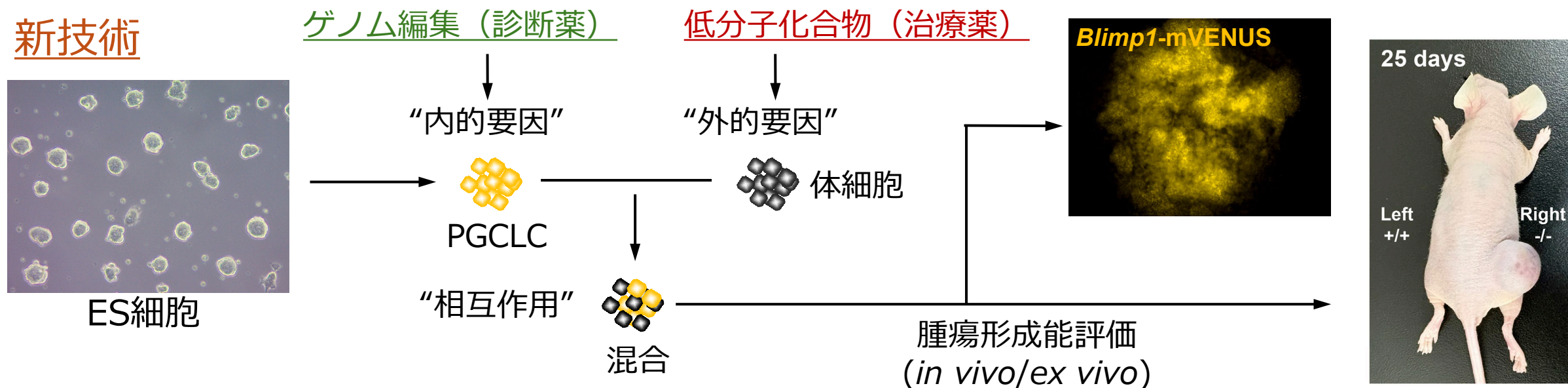


腫瘍化を阻害する低分子化合物のスクリーニング
→胚細胞腫瘍の新規治療薬

従来技術

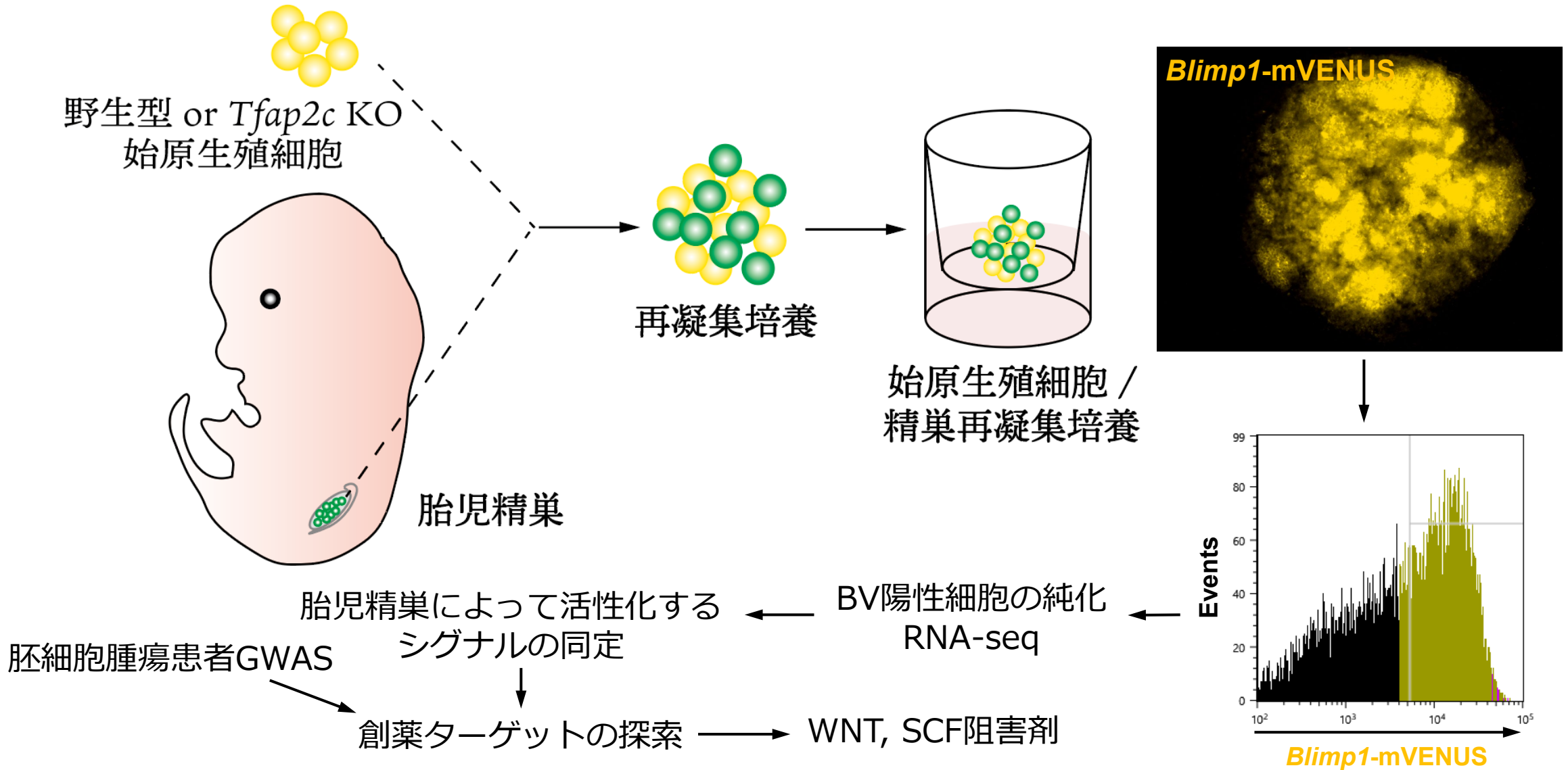


新技術



想定される用途 1

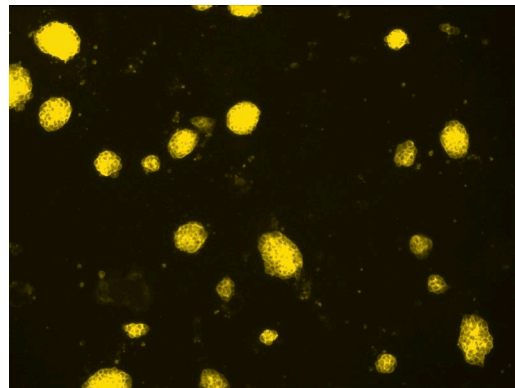
胚細胞腫瘍の発生を促進する外部シグナルの同定と創薬スクリーニング



患者由来SNPの胚細胞腫瘍への寄与率の評価

遺伝子分類	遺伝子名	遺伝子機能
<u>多能性関連遺伝子</u>	<i>PRDM14, NANOG, TFCP2L1</i>	
<u>アポトーシス関連遺伝子</u>	<i>BAK1, KITLG/KIT</i>	PGCのアポトーシス抑制、生存促進
<u>PGCの分化関連遺伝子</u>	<i>DAZL, DMRT1</i>	PGCの分化を促進

候補遺伝子の評価



Tfp2c KO PGCLC



Tfp2c/Prdm14
DKO PGCLC



25 days

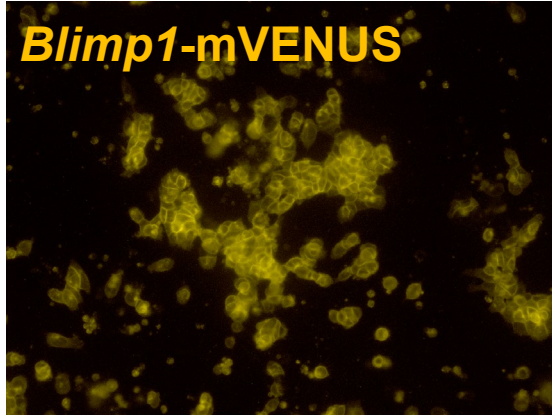
Left
SKO

Right
DKO

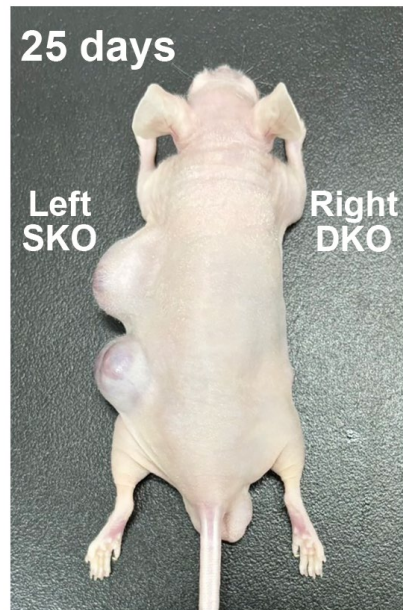
想定される用途 2

患者由来SNPの胚細胞腫瘍への寄与率の定量

	PRDM14	NANOG	BAK1	DAZL	DMRT1
PRDM14	Black	White	Blue	White	White
NANOG	Red	Black	Blue	Red	Red
BAK1	Red	White	Black	White	White
DAZL	White	White	Red	Black	White
DMRT1	White	White	Red	White	Black



ゲノム編集

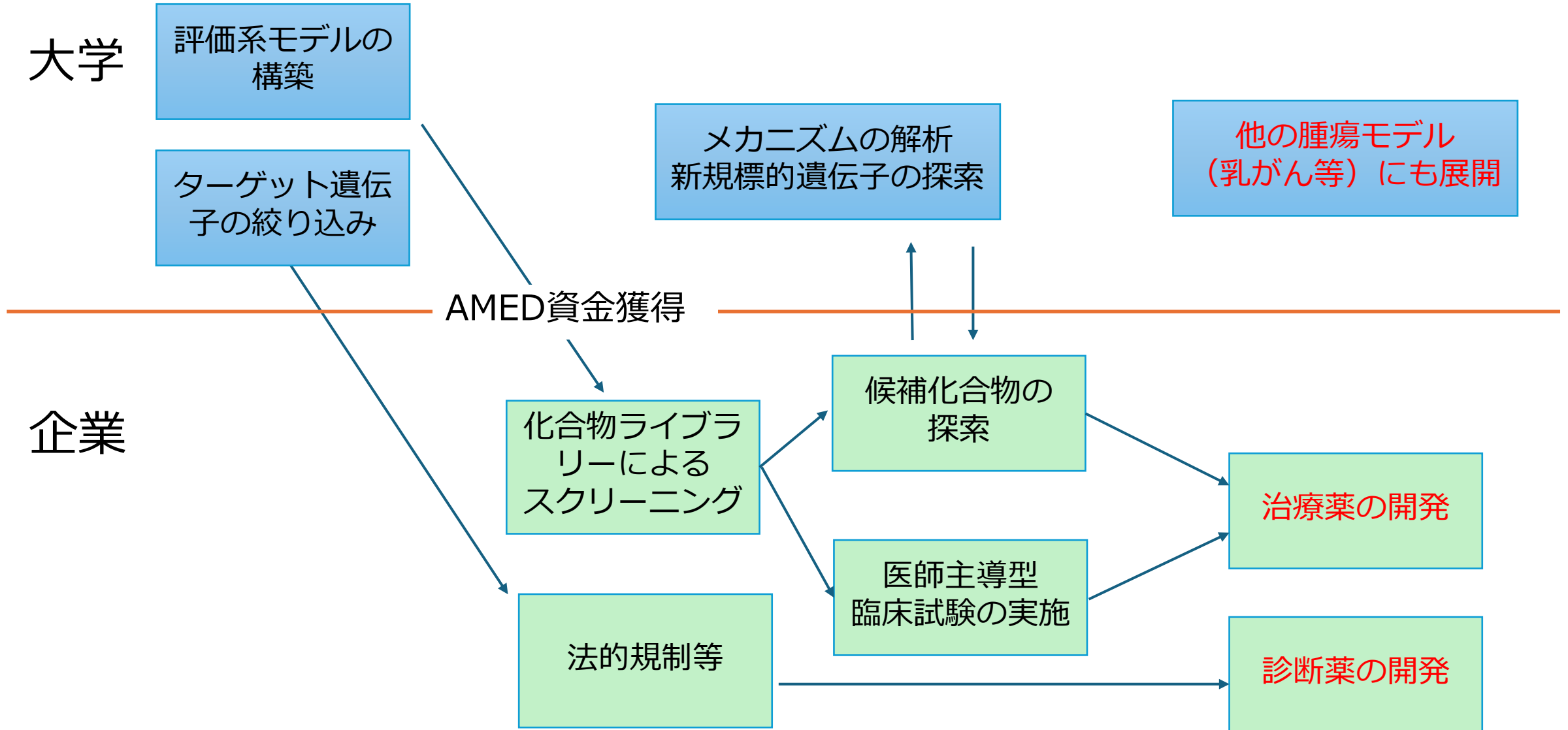


胚細胞腫瘍の新規診断薬の開発

実用化に向けた課題と企業に期待すること

		AYA世代/小児胚細胞腫瘍に対する新規治療薬	胚細胞腫瘍の発症リスクを調べる遺伝子診断薬
これまでにできていること		<ul style="list-style-type: none"> • <i>in vitro/ex vivo/in vivo</i>の3段階で評価できる胚細胞腫瘍モデルの構築 	胚細胞腫瘍の発生要因となるターゲット遺伝子の絞り込み
実用化に向けた課題	本学で取り組むこと	<ul style="list-style-type: none"> • 胚細胞腫瘍の発生メカニズムの解明 • 胚細胞腫瘍の新規標的遺伝子の探索 • PRDM14-CBFA2T2の結合評価系の構築（乳がん等への展開） • 胚細胞腫瘍患者由来iPS細胞の樹立 	患者由来SNPの寄与率評価
	企業に期待すること	<ul style="list-style-type: none"> • 化合物ライブラリーの提供と胚細胞腫瘍モデルを用いた低分子化合物の探索 • ヒット化合物からの合成展開及び薬効評価 • 候補化合物の前臨床レベルでの毒性試験 • ヒト臨床試験 	<ul style="list-style-type: none"> • 診断薬に求められる要件の生化学的情報及び法規制などへの対応 • 診断薬プロトタイプの製造

社会実装への道筋



【共同研究で期待すること】

AYA世代/小児胚細胞腫瘍に対する新規治療薬
と
胚細胞腫瘍の発症リスクを調べる遺伝子診断薬
の実装化

- 発明の名称 : 始原生殖細胞様細胞を作製する方法
- 出願番号 : 特願2025-161250
- 出願日 : 2025年9月29日
- 出願人 : 学校法人関西学院
- 発明者 : 関 由行

お問い合わせ先

関西学院大学

◆研究推進社会連携機構

<https://www.kwansei.ac.jp/kenkyu>

◆知財産学連携センター

https://www.kwansei.ac.jp/research/social_implementation/

T E L 079-565-9052

e-mail industry-academia@kwansei.ac.jp