研究開発項目

1．最適医療（My Medicine）の実現に向けた患者生体試料・データの集積技術の開発

2023年度までの進捗状況

1. 概要

難治性がんの多くは進行がんとして見つかるので、患者に由来する臨床データ及び生体データが限られ、発症要因の解明の大きな障害となっています。また、微量の検体から様々な生体データを取得する技術やデータを集積して共同利用する仕組みが未成熟です。

本テーマでは、難治性がんの予測・予防に向けて、正常組織、超早期段階、早期段階、浸潤や転移を伴う進行段階のがんの臨床検体（がん組織・近傍の正常組織）、臨床データ（血液生化学データ・画像など）、血液・体液・糞便などを難治性がん患者から取得して集積することが進んでいます。

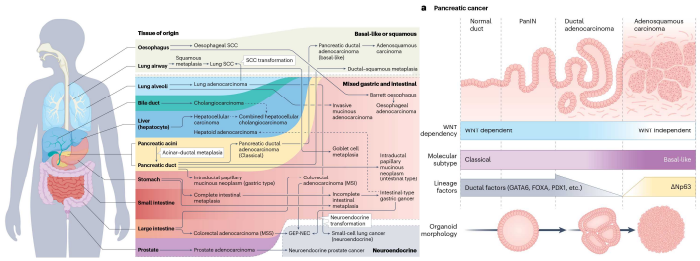
平行して、患者組織試料からのオルガノイドの樹立と集積が進んでいます。患者オルガノイドは、患者試料では不可能な様々な実験に供することが可能であり、発症プロセスの理解に大きな可能性を開く革新的な技術です。

さらに、患者組織試料からゲノムを含む様々な生体データを取得し、データベースを構築し、解析を進めています。

2. これまでの主な成果

患者生体試料バンクの構築

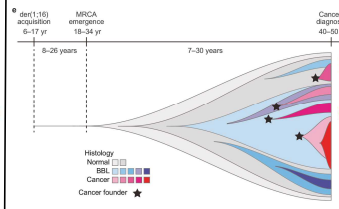
慶應義塾大学、京都大学、神戸大学の三機関において共通の取組に関する倫理委員会の承認を得ました。そして各施設において様々な手法（内視鏡や外科手術など）で得られた余剰の残存試料を集積しています。さらに、オルガノイドを樹立しています。これらについて、ゲノム・オミックスの解析が進行中です。



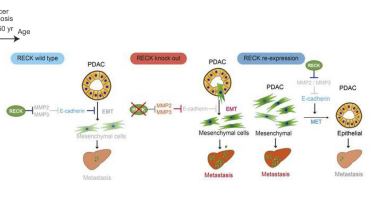
Fujii *et al.*, Nat Rev Cancer 2024.

オルガノイド培養プラットフォームの構築

標準化した手法を用いて未病由来オルガノイドが樹立可能であることを確認し、検体数を集積しました。乳がん発生の進化の歴史および膵がんの進行に伴う新たな現象と分子機構を解明しました。

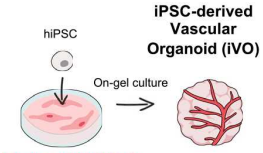


Nishimura *et al.*, Nature 2023.



Masuda *et al.*, J Clin Invest 2023.

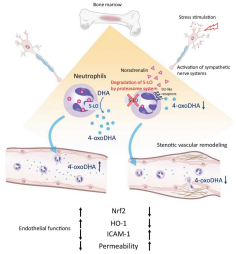
更に、線維芽細胞との共培養やヒト血管オルガノイドなど、新たなオルガノイド培養技術の開発を進めました。



Kawakami *et al.*, Cell Stem Cell 2023.

多階層統合解析共有データベースの構築

臨床検体・オルガノイドの全ゲノムデータ解析基盤の整備を進めました。また、RNA解析も進めました。さらに、包括的な脂質代謝物プロファイル・脂質メディエータープロファイル・エクソソームプロファイルの取得、代謝解析のためのプロトコールの標準化などが進んでいます。



Nishimori *et al.*, Sci Rep 2024.

3. 今後の展開

正常組織および超早期段階、早期段階、進行段階のがんの検体の採取が進み、患者オルガノイドの樹立とデータ取得が進んでいます。その進行に合わせて、多階層統合解析共有プラットフォームを利用した解析を進めます。

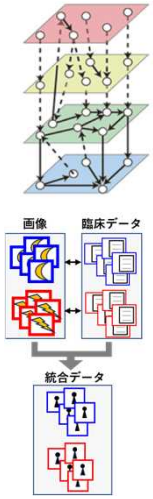
研究開発項目

2．患者生体データの統合解析と検証に向けた技術開発

2023年度までの進捗状況

1. 概要

患者生体試料バンクを活用することにより、親由来のゲノムデータに加え、病変部位における遺伝子変異や遺伝子発現を始めとした様々なデータ「多階層データ」を得る事ができます。しかし、その活用技術は極めて未発達なのが現状です。本テーマでは、患者由来の「多階層データ」から、発症プロセスにおいて鍵となる分子やネットワーク（分子及び細胞・組織・臓器ネットワーク）をあぶり出すための、統合的解析手法を開発します。



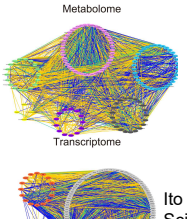
患者試料は微量なので、実験材料としては大きな制約があります。これを克服する為に、本テーマでは、動物モデル及び患者オルガノイドモデルの更なる進化をめざします。患者オルガノイドを使う事により、薬剤や遺伝子変異に対する生体応答の解析が初めて可能となります。また、個人に最適な薬剤選択系としての大きな可能性も秘めています。

イメージング技術は経時的なデータの取得に加え、将来的に非侵襲的な診断に繋がる可能性を有しています。本テーマでは、イメージング技術（センサーやプローブ）の開発を進めます。

2. これまでの主な成果

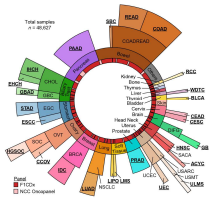
多階層データの統合解析プラットフォームの構築

マウスモデルのデータを用いて、多階層オームデータを用いた多階層ネットワークの推定技術の開発を進めました。また、様々なステージの患者から得られたオルガノイドを発症プロセスに沿ってならべる疑似時系列解析の手法の検討を進めました。機械学習を用いて、探索的イメージ解析技術の開発、機械学習を用いた多階層データの統合解析を行う技術開発と解析を進めました。さらに、日本人のがんゲノム異常をがん種横断的に解析する手法を確立しました。



Ito *et al.*, Sci Rep 2023.

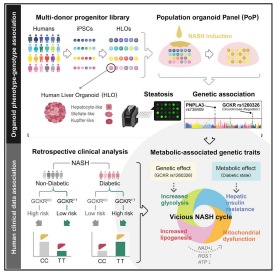
実験医学
2024年1月号（羊土社）



Horie *et al.*, Cancer Discov 2024.

次世代型がん発症モデル系の開発

新たな膵がん発症マウスの作成を進めました。また、iPS細胞を用いた次世代型のオルガノイド培養法の開発を進め、代謝異常を伴う前がん状態において、糖代謝遺伝子の1塩基多型が分かれば、その後の進行リスクを予測できることを明らかにしました。

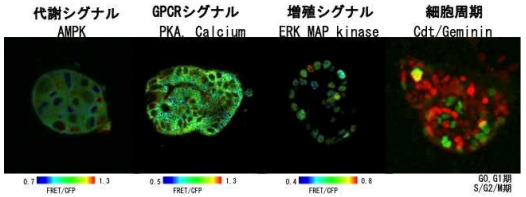


Kimura et al., Cell 2022.

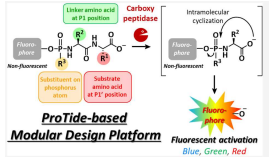
イメージング解析プラットフォームの構築

研究者が共同利用できるイメージング解析プラットフォームを構築しました。健都イメージングサポート拠点

膵がんの患者オルガノイドにバイオセンサーを発現させた薬剤効果検出系の開発を進めました。



平行して、イメージングプローブの開発を進め、モジュール型の分子設計法をもとに、タンパク質分解酵素に対する蛍光プローブを開発し、がん組織の酵素活性を蛍光で検出することが可能となりました。手術中にがん部位を見つける新規診断薬への応用が期待できます。



Kuriki *et al.*, J Am Chem Soc 2023.

3. 今後の展開

既に確立した進行がんや超早期段階のオルガノイド、マウスモデルなどを活用して、「多階層データ」の統合解析技術の開発を進めます。がん研究に特化した次世代型オルガノイド技術の開発を進めます。イメージング技術を進化させる取組みを続けます。そして、これらをプロジェクト内で共有します。また、臨床試料を用いたプローブスクリーニングを進めます。

国立研究開発法人
科学技術振興機構
Japan Science and Technology Agency

研究開発項目

3．がんの発症プロセスの理解を踏まえた革新的な診断・治療コンセプトの創出に向けた技術開発

2023年度までの進捗状況

1. 概要

本テーマでは、難治性がんの患者生体の「多階層データ」からあぶり出された早期診断マーカーや治療標的の「候補」が、がん発症プロセスにおいてどのような役割を果たしているかを細胞生物学レベルで特定し、その妥当性を評価するために必要となる実験系と技術の開発を進めています。

主にマウスモデルを用いた解析から、正常な組織には、様々な細胞ストレス（細胞老化、細菌感染、遺伝子変異など）により生じた異常な細胞を除去する仕組みが幾重にも存在し、がんの発生を防いでいる事が想定されています。

また、がんにおける代謝変動、幹細胞、細胞接着の変動と形態変化などはがん細胞の中心的な特質です。これらががん発症プロセスのどの時点で生じるかを知ることが必要です。

本テーマでは、がん発症マウス、株化がん細胞に加えて、超早期段階を含む臨床試料、患者オルガノイドなどを実験系として利用して、上述のいくつかの視点から、難治性がんの発症プロセスの理解と新たな診断・治療コンセプトの創出に向けた取組を進めています。

2. これまでの主な成果

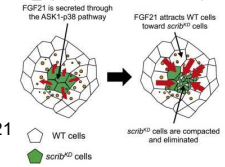
細胞競合・細胞老化に着目したネットワーク解析

細胞競合のモデルマウスの膵臓において、細胞競合の際に発現が高まる分子を特定しました。この分子は膵がん発症モデルマウスの前がん病変（ADM）とヒト膵がん臨床検体のADMでも発現し、膵がんの早期診断が期待されます。

*Drosophila*の遺伝学的スクリーニングから、がん変異細胞又は正常細胞の排除に関与する遺伝子を特定しました。

変異細胞は、”kick-me-out”信号を出すことで、正常な細胞集団から細胞競合で排除されることを見出しました。

Ogawa *et al.*, Curr Biol 2021



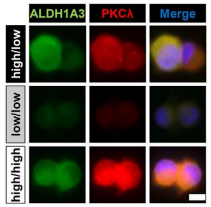
細胞競合によるがん変異細胞の排除は老化細胞によって抑えられ、老化細胞除去薬が細胞競合を通じたがん変異細胞の排除に有効なことを見つけました。また、老化細胞では反復配列領域の染色体構造が変化し、炎症性遺伝子の発現を亢進することが分かりました。

Igarashi *et al.*, Nat Commun 2022

幹細胞・細胞極性・上皮間葉転換に着目したネットワーク解析

細胞極性因子が難治性膵がん患者の予後に関連し、膵がんのがん幹細胞の非対称分裂を制御することを見出しました。

マウス膵がん細胞移植モデルを用いて、がん幹細胞の維持に関わるフェロトーシス抵抗性遺伝子を見出しました。

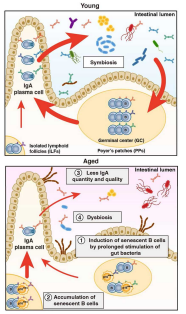


Kasai *et al.*, BBRC 2023

糸状突起及び血管擬態の形成機構の一端を明らかにし、膵がんや肺線がん患者の予後に相関することを見出しました。

腸内細菌叢・がん免疫・代謝に着目したネットワーク解析

老化細胞の経年蓄積によりがんの発症が増加するモデルマウスを作成し、これを用いて老化細胞の蓄積とがん発症を促進する腸内細菌を同定しました。さらに、加齢に伴うB細胞の細胞老化が腸内細菌叢の乱れを引き起こすことを見出しました。



Kawamoto *et al.*,Nat Cell Biol 2023

がん微小環境の細胞ストレスがRNA代謝の変化を介してがん特異抗原の発現を誘導する機構の解析を進めました。また、RNAの新規合成量と翻訳量の同時測定系を開発しました。膵がん解析の基盤技術となります。

生体内のアミノ酸とケト酸の代謝変化をリアルタイムに検出する系を確立し、がん細胞での分岐鎖アミノ酸の代謝経路を同定しました。また、クロマチン関連因子の阻害が白血病に有効なことを見出しました。

3. 今後の展開

早期診断マーカーを目指し、膵前がん病変で発現が増加する分子の有用性を臨床において検証し、膵がんの早期病変のオルガイドを用いて、前がん病変の形成プロセスやがん発症プロセスを理解する研究を進めます。

細胞競合、細胞老化と腸内細菌叢との関わり、がんの代謝シフト、幹細胞の特質の変化、細胞極性・接着の変動や形態変化などについても、オルガノイドを含む臨床試料を用いて取組みます。

国立研究開発法人 科学技術振興機構 Japan Science and Technology Agency