

## 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

### 2022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に限られ、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、難治性がん患者から、正常組織・前がん病変・超早期がん・浸潤や転移を伴う進行がんの臨床検体（血液・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・糞便などを取得・集積しています。

平行して、上述の患者組織試料からオルガノイドを樹立し集積しています。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。

上述の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ています。

#### 2. 2022年度までの成果

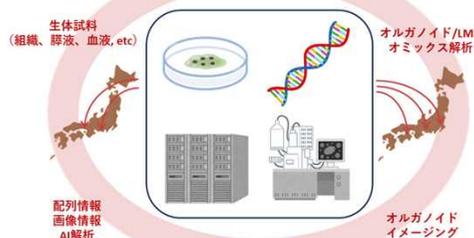
患者生体試料バンクの構築：

慶應義塾大学、京都大学、および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。



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。網羅的な解析から膵がんの進行に伴い起きる新たな現象と分子機構を見いだしました。

ヒト膵がん未病生体リソースプラットフォーム



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



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。



#### 3. 今後の展開

前がん病変、超早期がん、進行がんの検体の採取が進み、患者オルガノイドが樹立されてきました。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。

研究開発テーマ名

患者生体データの統合解析と検証に向けた技術開発

2022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。

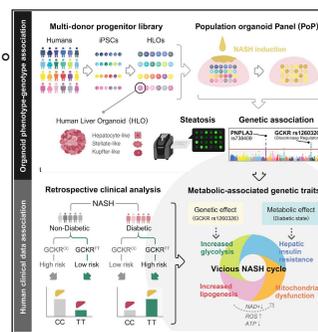
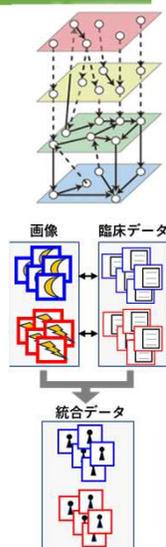
2. 2022年度までの成果

「多階層データ」の統合的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ための手法の検討を進めました。

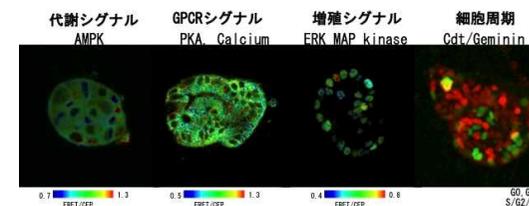
機械学習を用いて、探索的イメージ解析技術の開発、機械学習を用いた多階層データの統合解析を行う技術開発と解析を進めました。

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。



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。また、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開発を進めました。臨床検体スクリーニングに先立ち、独自の蛍光プローブ群を合成して多色化を進め、400種類からなる赤色プローブライブラリーの合成を完了しました。

3. 今後の展開

既に確立した進行がんのオルガノイドモデル・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開始します。

研究開発テーマ名

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

2022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、早期病変を含む臨床試料、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. 2022年度までの成果

膵臓で細胞競合を誘導できるモデルマウスを作り、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）で発現していました。ヒト膵がんの臨床試料のADMでも発現していました。

変異細胞は、自分を外に出してという”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が分かりました。

遺伝学的スクリーニングから、がん変異細胞または正常細胞の排除に関与する遺伝子群を特定しました。

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ていることを見出しました。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であることを見つけました。



Igarashi et al., Nat Commun 2022

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。また、これがヒトにも当てはまるかどうかを検証するために、ヒトの生体試料を用いた解析システムを構築しました。

がん微小環境における様々な細胞ストレスがRNA代謝の変化を介してがん特異抗原の発現を誘導する可能性と機構の解析を進めました。

アミノ酸およびケト酸の代謝変化を生体内でリアルタイムに検出する系を確立しました。これを用いて、分岐鎖アミノ酸（BCAA）のがん細胞での代謝経路を同定しました。

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への関与が疑われる候補遺伝子を絞り込みました。

難治性乳がんのがん幹細胞の非対称分裂を制御する新たな分子・ネットワークの特定に成功しました。

糸状突起形成及び血管擬態形成の機構の一端をあきらかにすると同時に、膵がんや肺線がん患者の予後との相関等を見いだしました。

3. 今後の展開

膵がんの前がん病変（ADM）で発現が増加する分子は、膵がんの早期診断マーカーの候補であると同時に、膵がんの前がん病変の理解に向けた貴重な研究ツールとなる事が期待できます。今後、この分子の臨床での有用性の検証をすすめると同時に、膵がんの早期病変のオルガノイド樹立への展開など、これを基点として膵がん前がん病変の形成プロセスやがん発症プロセスの理解に向けた研究を進めます。

細胞老化と腸内細菌との関わり、がんの代謝シフト、幹細胞の特質の変化、細胞接着の変動と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た取組を進めます。