

2023年3月25日 目標2公開シンポジウム

ムーンショット目標2：2050年までに超早期に
疾患の予測・予防をすることができる社会を実現

PD：祖父江 元

生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦

PM：大野 茂男



治すから防ぐ医療へ
未病をいかにとらえるか？

**「超早期がんの包括的理解による
難治性がんの克服」**

大野 茂男

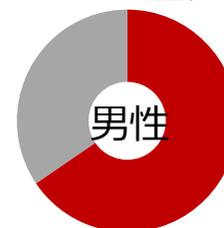
(順天堂大学 大学院医学研究科 特任教授)

がんは個人のみならず、高齢化社会の脅威である (特に難治性がん)

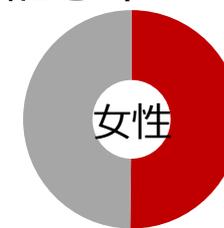


全国民の半数以上が がんに罹患

生涯がん罹患率



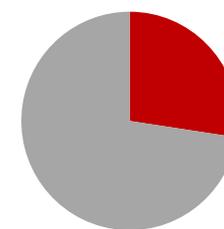
65.5%



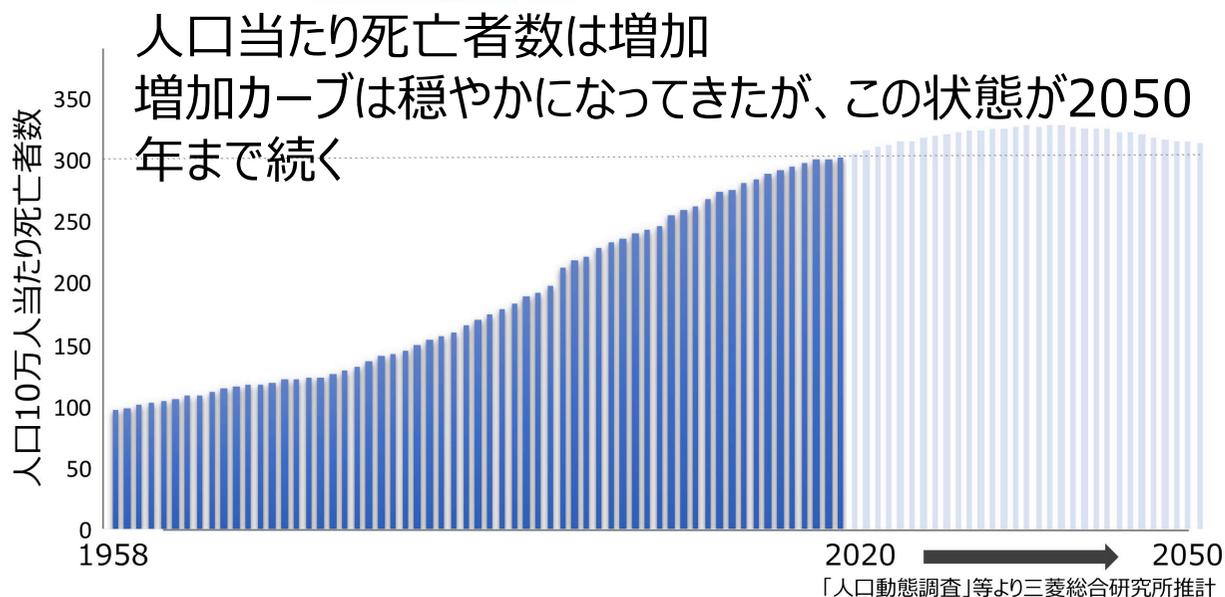
50.2%

死亡原因のトップ 1/3近く

死亡原因



悪性腫瘍
27.3%



どのような未解決課題があるのか？



- がんのリスクを予測できても、リスクに応じた対処法を提示できない
- 早期診断法が未確立
(特に難治性がん)
(早期に発見できれば治療できる)
- 効かない薬の副作用に悩まされる

目指す社会像

現在

全国民の半数以上ががんに罹患
死亡原因のトップ (1/3近く)



未解決課題が山積

- 早期発見 (特に難治性がん)
- 効かない薬の副作用 (個人差)
- がんのリスク予測と適切な対処法

高齢化

多様化する
ライフスタイル
価値観 etc

進行がんの
劇的な減少

2050年

全ての人達



自身の健康データ

自身のリスク
を知る

リスクに応じた適切な予防
ライフスタイル

定期検診

早期発見

精密検診

最適治療

My Medicine

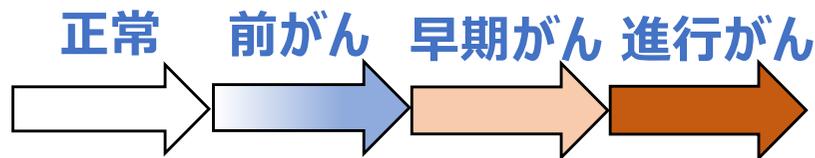
全ての人々が自身に最適ながん医療
を享受できる社会

がんは、年単位の時間をかけて、段階を経て発症・進行する

早期に発見できれば治療できる！

さまざまな因子が
影響を与える
(個人差)

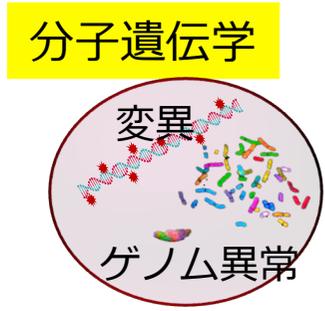
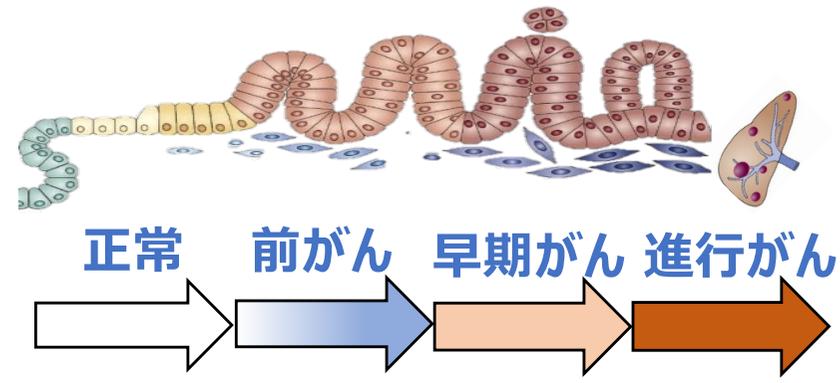
- ✓ 先天因子
(生殖系列のゲノム配列)
- ✓ 後天因子
(健康履歴)



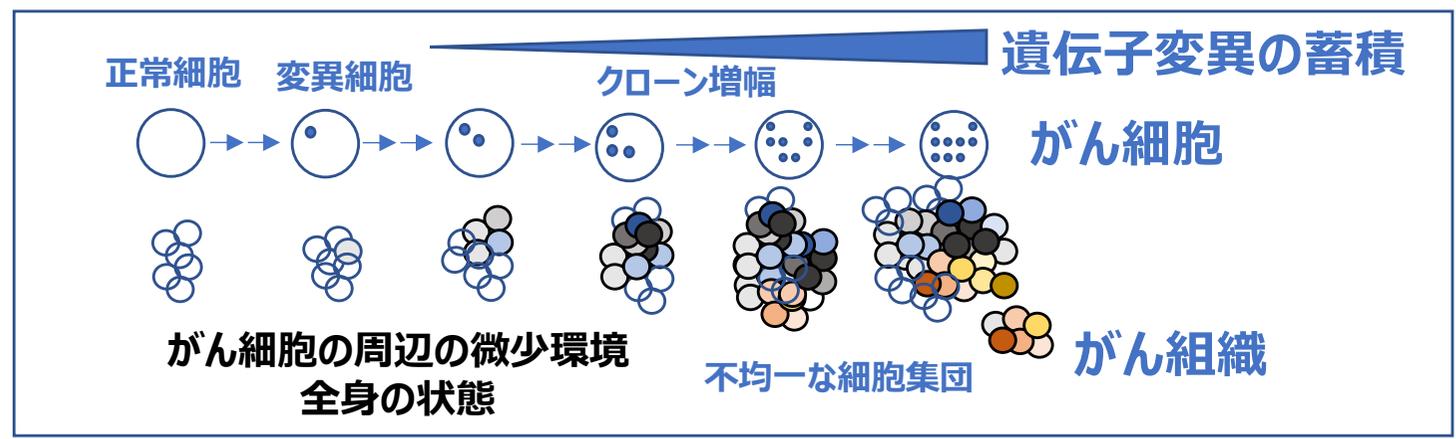
がんの進行が後戻り出来ない段階

- 身体中のあちこちで、がんの種（予備軍）が生じているようだ
- しかし、そのほとんどは死ぬまでがんにならない

がんの早期・超早期において、なにが起きているのかは不明である どのようにして調べることができるのか？



仮想的な
がんの発症と
進展のプロセス



- 影響を与える因子
(個人により程度が異なる)
- ✓ 先天因子 (ゲノム)
 - ✓ 後天因子 (健康履歴)

疫学

臨床のがん

多数の症例から相関性

繋がっていない

モデル系のがん

モデル系を用いた介入実験



生化学・分子生物学・細胞生物学
因果関係を含めた詳細な解析

これまで大きな役割を果たしてきた研究手法とその課題

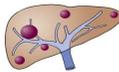
臨床のがん
相関関係の検証



大規模DB



患者



組織

がんモデル
因果関係の証明



細胞株



動物モデル

がん公共DB
(例: cBio-Portal)

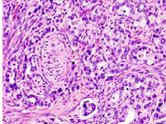
**様々な種類のがん
がん組織の網羅的
分子データ**

- ✓ ゲノム異常 (変異)
- ✓ RNA遺伝子発現
- ✓ 臨床情報 (予後)

がん公共DBの課題

- ほとんどが進行がん
- 臨床データが貧弱

**「患者がん組織検体」
観察研究**

- ✓ 臨床情報 (予後など)
- ✓ 病理画像 
- ✓ その他

**統計学的相関解析
相関関係の検証**

臨床検体利用の課題

- スナップショット
- 研究ごとに収集
- データを自前で取得

**「がんモデル系」
介入研究**

- ✓ 遺伝子操作
- ✓ 薬剤応答

**生化学・分子生物学・細胞
生物学・薬理的解析
因果関係の証明**

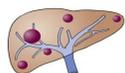
「がんモデル系」の課題

- がん組織を反映していない
- マウスとヒトとの違い

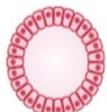
がん未病ネットワークを包括的に理解するための戦略



患者



組織



オルガノイド

多数の症例から相関性

臨床未病リソース
オルガノイドパネル

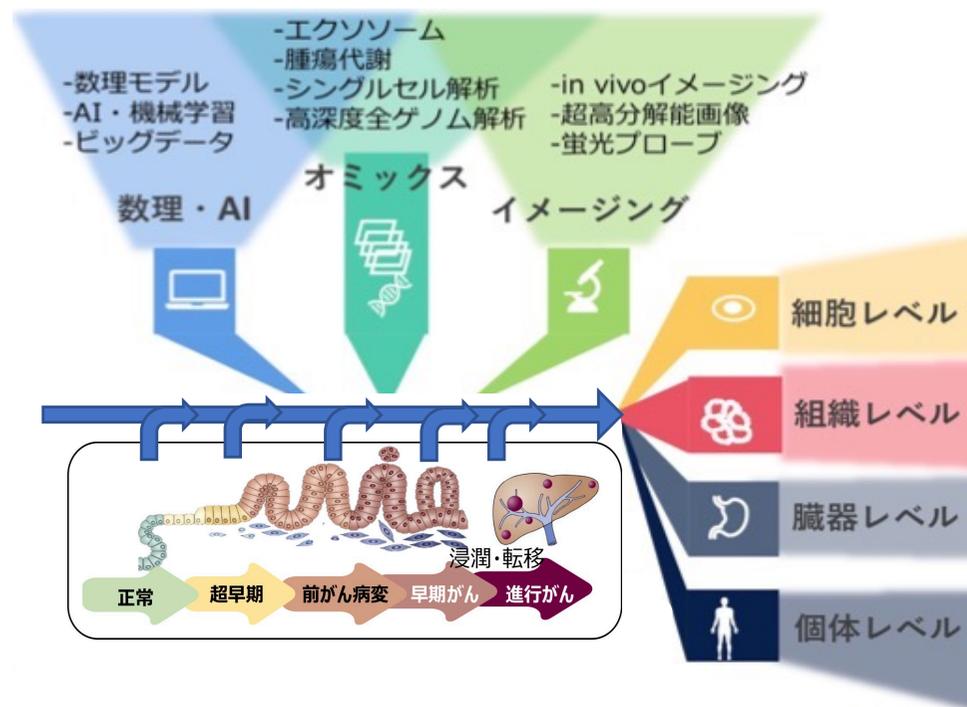
オルガノイドモデル

ビッグデータ・多階層
データの統合解析

ネットワーク解析

がんの生物学
(ヒト臨床グレードへ)

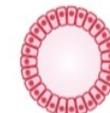
がんの発症・進行プロセスの包括的な理解



細胞株



動物モデル



オルガノイド

因果関係を含めた詳細な解析

がん未病ネットワークの包括的な理解に向けた研究体制

臨床未病リソース

オルガノイド

がん生物学

がん免疫 (片岡、松田、山下) がん幹細胞・微小環境 (佐藤、永野)

細胞死 (一條、大澤)

がんの生物学
(ヒト臨床グレードに)

妹尾、児玉
垣内 **臨床がん** 今井
オルガノイド
佐藤、武部

細胞競合 (藤田、大澤)

細胞老化 (原、高橋)

細胞極性 (大野)

がん代謝 (篠原・服部)

EMT・リプログラム (南、武部)

マルチオミックス

(片岡、片桐、加部、篠原)

イメージング

(松田、米村、浦野、黒田)

数理・AI

(山本、久保田、片岡)

膨大なデータの
統合解析

研究の進捗状況

臨床未病リソース

- 膵がん未病オルガノイドパネルの構築状況

オルガノイドモデル

がんの生物学 (ヒト臨床グレードに)

- 膵がん進行プロセスの再現 (佐藤)
- 肝がん前がん病変のリスク解析 (武部)

データの取得と活用・統合解析

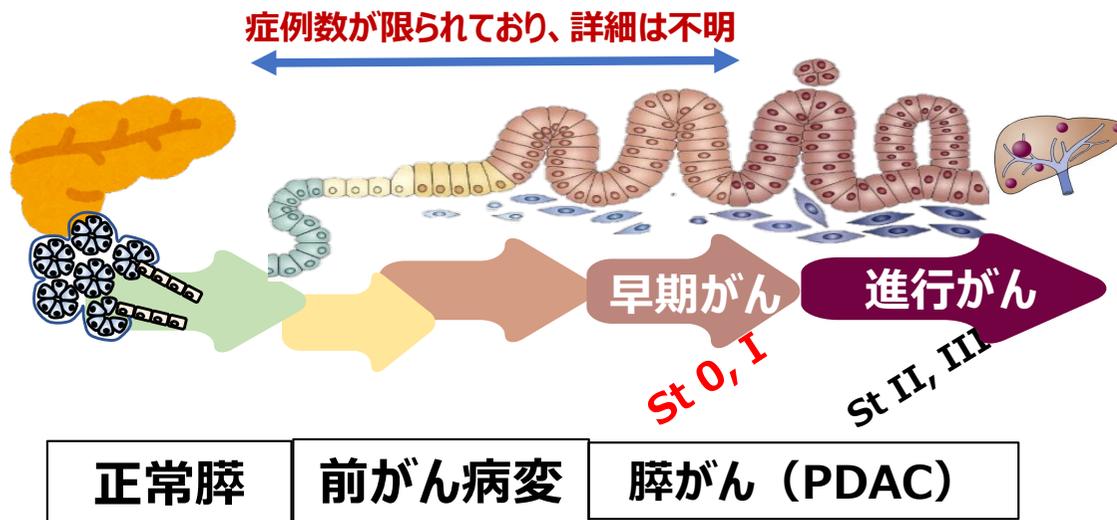
- イメージング技術によるオルガノイド分子データの取得と解析 (松田)
- イメージングプロブライブラリーの構築 (浦野)
- 単一細胞オミックス解析、**大規模DBのメタ解析 (片岡)**
- 相互情報量を用いたネットワーク推定と特徴抽出 (久保田)
- 膨大な次元のデータに対する汎用的なAI技術 (山本)
- 大規模DBからのデータマイニング (大野)

未病との
関連・役
割の検証

がん未病の生物学 (マウスモデル)

- 変異細胞の排除プロセス研究から見いだした膵がん早期病変マーカー (藤田)
- 細胞老化機構の研究から、変異細胞の排除を担う分子の同定 (高橋)

がん未病の理解と早期診断を阻んでいる要因



患者検体を用いた解析の限界



患者検体から得られる情報は、スナップショットのデータ

- 検体採取以前、採取以降のデータをとることは不可能
- **生物学的な解析が不可能**

➡ 抜本的な対処法

オルガノイドモデル



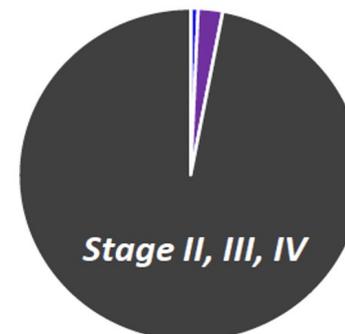
早期のがんの症例数が少ない（特に難治性がん）

- 早期の膵がん：症例数が限られている（3%）
- 前がん病変：症例数がさらに限られており、病理的な特徴以外の詳細は不明

➡ **抜本的な対処法** なし

Stage 0 : 0.7 %

Stage I : 2.3 %

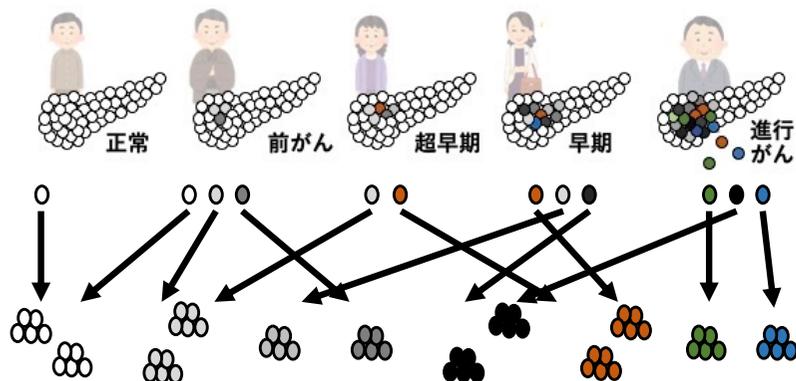


患者オルガノイド技術のポテンシャル

継代可能な臨床リソース

がんモデル

最適医療の薬剤選択系



膵臓がん未病オルガノイドパネル

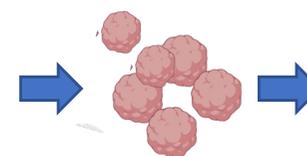
患者オルガノイドの利点

- ヒト由来
- 段階的に分化をコントロール
- 凍結保存
- **生物学的解析が可能となる**
- **患者個人に最適な薬剤選択**

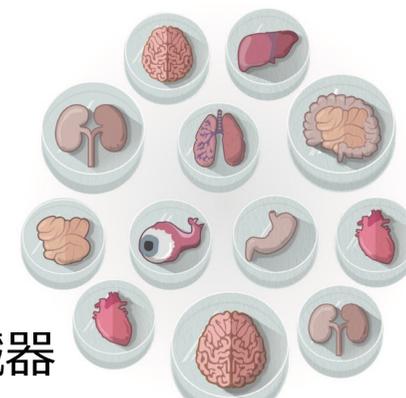
オルガノイドの課題

- 作製法の標準化
- 微小環境の再現

オルガノイド



ミニ臓器



The boom in mini stomachs, brains, breasts, kidneys and more. Willyard C. Nature. 2015

- マウスとヒトの胚性幹(ES)細胞から大脳皮質に類似した**層状構造**を形成 Eiraku M, Sasai Y. (2008)
- 1個のLGR5+**組織幹細胞**から、本物の腸のような**ミニ腸管組織**を作製 Sato T, Clevers H. (2009)
- ヒトiPS細胞からの作製した肝芽の移植による機能性**ヒト肝臓**の作製 Takebe T, Taniguchi H (2013)
- **患者生検からの膵臓がんオルガノイド**の作製 Boj SF, Clevers H, Tuveson DA (2015)

オルガノイド技術（人工的な器官様構造）

膵がん未病オルガノイドリソース



妹尾浩 (京都大)



垣内伸之 (京都大)



児玉裕三 (神戸大)



今井敏夫 (神戸大)



佐藤俊朗 (慶應大)

京都大学病院



神戸大学病院

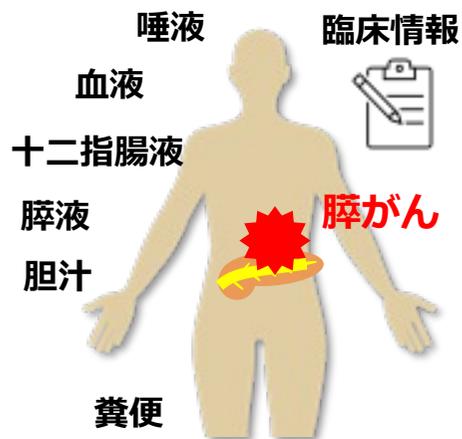


慶應大学病院



ELSI

施設横断的な倫理申請



内視鏡



ERPD tube

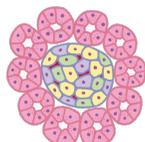
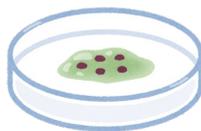
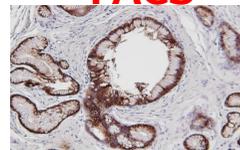


外科手術

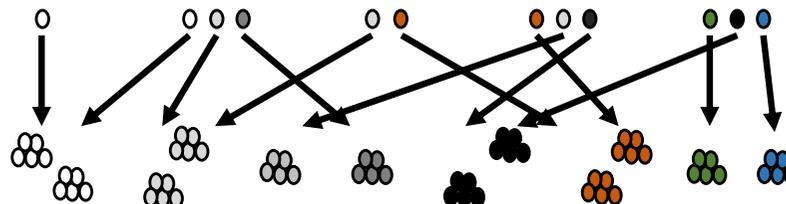
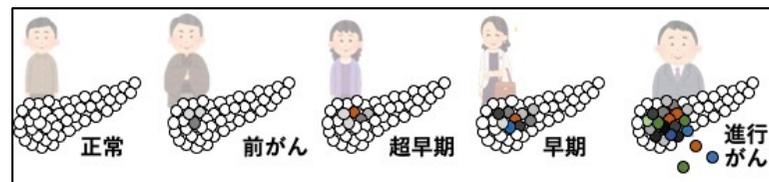


brushing cytology

FACS

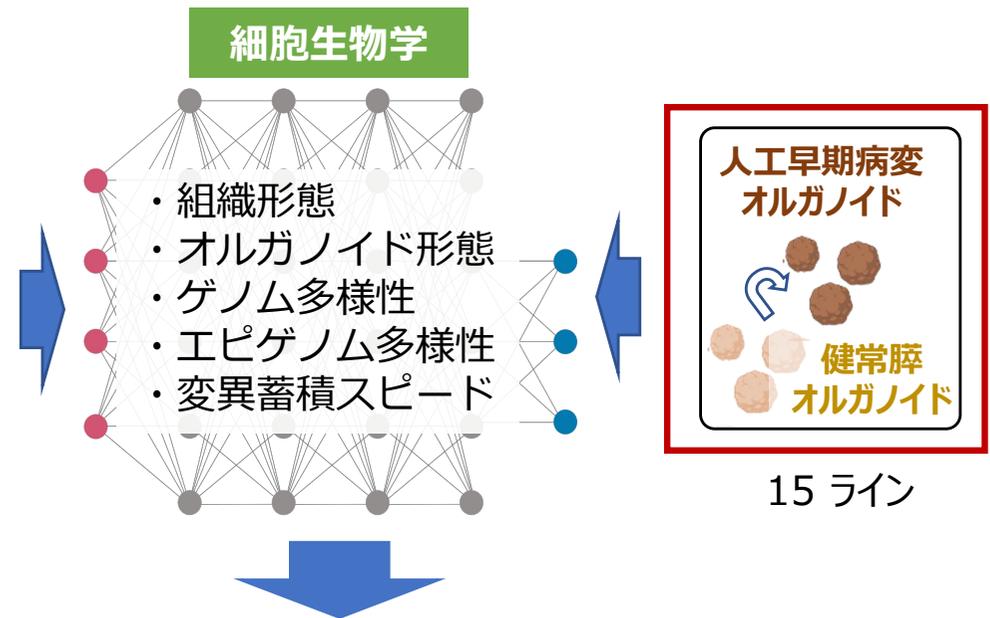
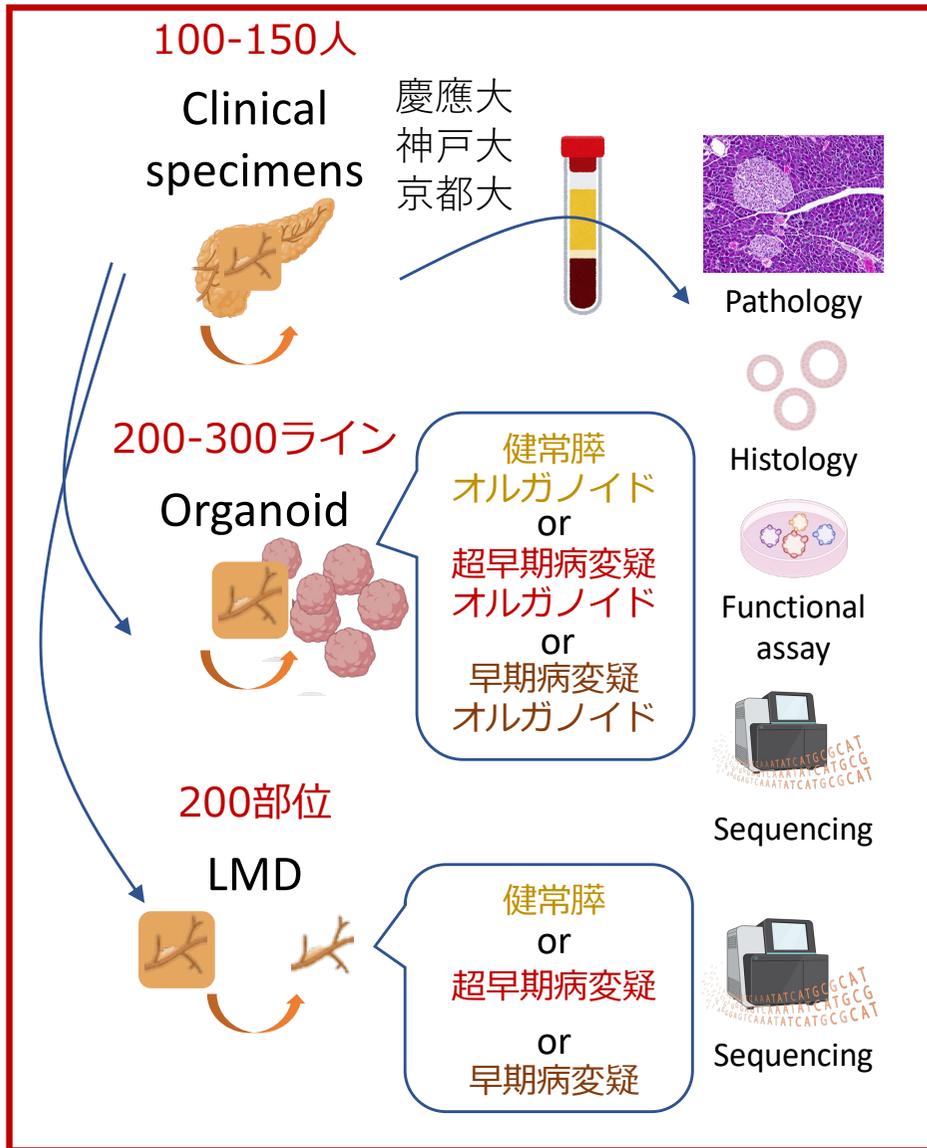


オルガノイド



早期・超早期の病変を含む臨床リソース、オルガノイドリソースの整備

膵がん未病臨床検体・オルガノイドパネルを用いた膵がん未病の解析計画



膵がん発症の時系列を推定

オルガノイドモデルを用いた発症プロセスの再現

発がんモデルとしてのオルガノイド技術の有用性の確認

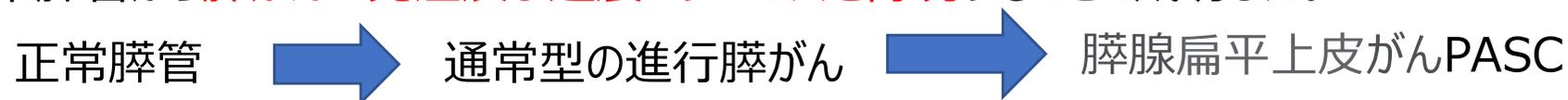


膵がん（進行膵がん）オルガノイド65ラインを樹立

- RNA発現解析から、予後不良を反映する組織型（膵腺扁平上皮がん, PASC）を含む一群のオルガノイドを発見
- 重層扁平上皮に特徴的な遺伝子発現をはじめ、いわゆるBasal遺伝子の発現亢進を示した

正常な膵管由来のオルガノイドを出発点に、人工的改変を施し、

- 正常膵管から膵がんの発症及び進展のプロセスを再現することに成功した。



(参考) 大腸がんオルガノイド

(Nature, 2022)

- 化学療法後再発におけるがん幹細胞と間質との接着ががん幹細胞の休眠状態を制御している事を発見
- 患者オルガノイドを用いた進化型の薬剤スクリーニング系を確立

(Nat Chem Biol, 2022)

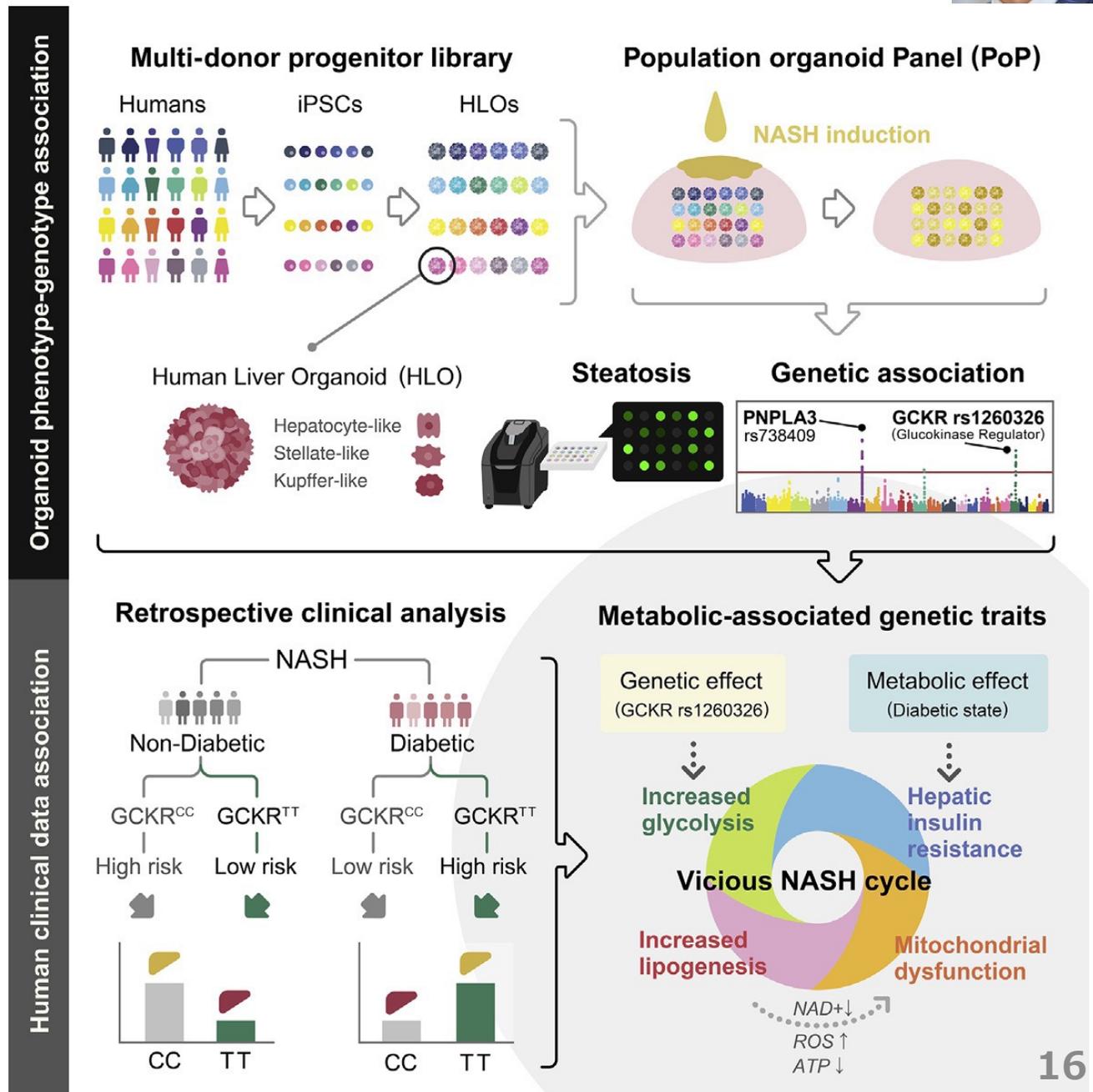
次世代オルガノイドモデルを用いた前がん病変のリスク解析

がん研究に最適化した次世代型オルガノイド技術



- 25名のNASH患者からiPS細胞を樹立して、肝オルガノイドを作成
- このオルガノイドパネルを用いて、ゲノム遺伝子型と表現型との関連を調べ進行性NASH患者群と糖代謝遺伝子GCKRとの関連を発見
- コホートデータを用いた解析から、GCKRの1塩基多型が、糖尿病の有無により逆の影響を与える事を見出す
- 糖代謝遺伝子GCKRのバリエーションは**NASHの進行リスクを予測できる**

NASH:
代謝異常（インスリン抵抗性）を伴う**前がん状態**
GCKR: Glucokinase Regulator





大規模ゲノムDBのメタ解析から、様々ながんに共通するリスク要因群を発見

GWAS SNPsから得られるPRS (polygenic risk score)を発がんリスクの指標として利用し、体細胞異常と比較

発がんリスクが高い患者のがんは発がんリスクが低い患者と比べて、若年者に多く、体細胞異常が少ないことがわかった

Polygenic risk score (PRS)

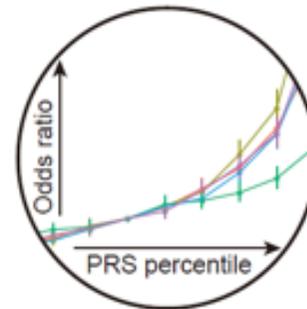
- 公開データ (UKB・TCGAなど) を用いたゲノム (生殖細胞系列・体細胞異常)・エピゲノム・トランスクリプトームの統合的データ・数理解析

発がんリスクが高い患者は、少ない遺伝子異常でがんになる

MS目標2内共同研究
(合原PJ岡田随象先生)

Common germline risk

Polygenic risk scores (PRSs) from 14 GWASs of 12 cancer types



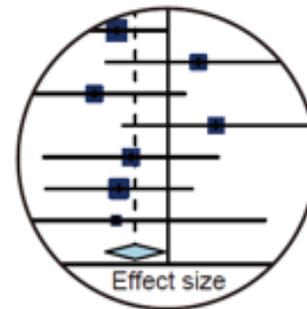
✓ Construction with multiple methods

✓ Calibration in the UK Biobank



Shared effects on somatic alterations across cancers

≠ Heterogeneous effects of rare germline pathogenic variants



✓ Early tumor development
Age at Diagnosis ↓

✓ Low burden of somatic alterations
Mutation ↓
Copy Number Alteration ↓

Namba et al., *Cancer Research*, in press

全体構想と目標

すべてのひとが自身に最適ながん医療を享受できる社会

2050

リスク評価・早期診断技術
先制治療・最適治療技術

ネットワーク
シミュレータ

臨床研究・試験の爆発的な効率化・高速化

国民と産業界を巻き込んだ社会ムーブメント



10年目

2030

予防・診断・治療の革新的技術の
前臨床POCの取得

- 早期発見診断マーカー
- 治療標的群
- 難治性がんの新たな診断治療コンセプトの開発

PHRの公益利用
PHRの個人利用

PHRを巡る世の中の動き

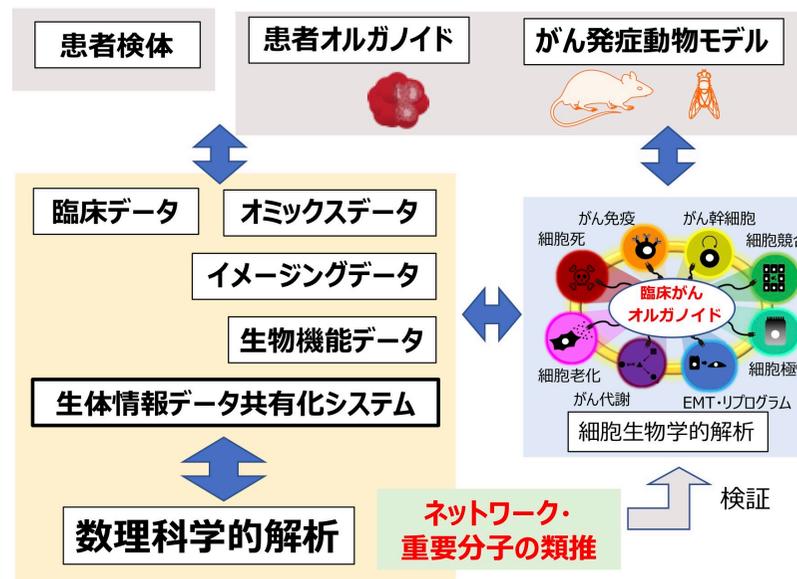
5年目

2025

難治性がんを早期に発見するバイオマーカー
及び治療標的分子候補の開発

- 難治性がんの新たな診断ツールと治療標的の同定
- 臨床がんを反映したがん進展モデルの開発
- 新しいがん共通形質の発見

患者生体データの統合解析



3年目

2023

患者生体データ及び試料の利用に向けた
システム構築

- 患者生体データの標準化及び解析基盤の確立
- 患者オルガノイド及び動物モデルの開発
- 細胞生物学とイメージング・数理解析を融合したがん研究基板の構築

2020

目指す社会像

