

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

公開フォーラム2025～治すから防ぐ医療へ～ 「がんに縛られない未来：細胞と臓器の秘密地図」

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
(順天堂大学)



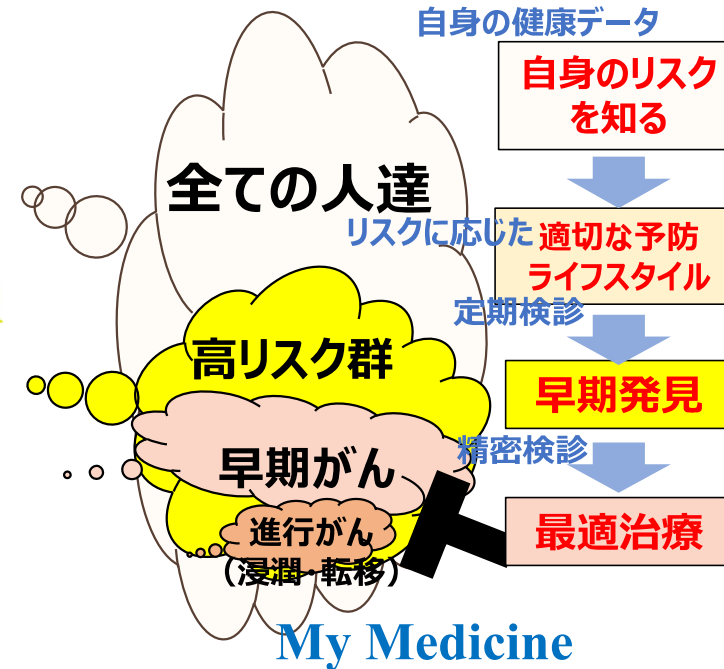
「がんに縛られない未来：細胞と臓器の秘密地図」

現在



がんは突然やってくる
半数ががんに罹患し、1/3ががんで死亡

目指す社会（2050年）



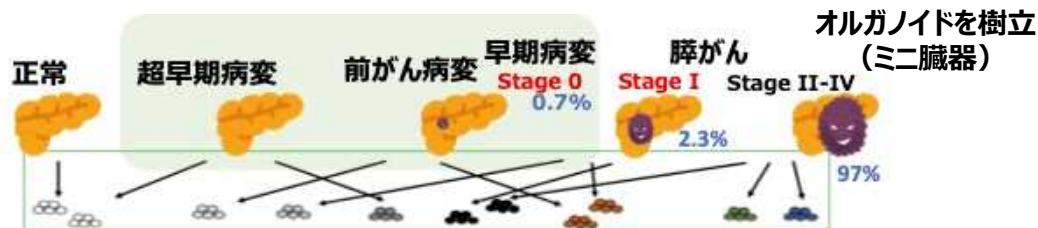
**がんになる前に見つけて、
治療することができる社会**



- ① 未病リソースの整備
- ② 大量の患者生体データ（オミックスと画像）の活用
- ③ がんの発症メカニズムの理解（患者オルガノイド）
- ④ **早期診断法・予防法の開発**

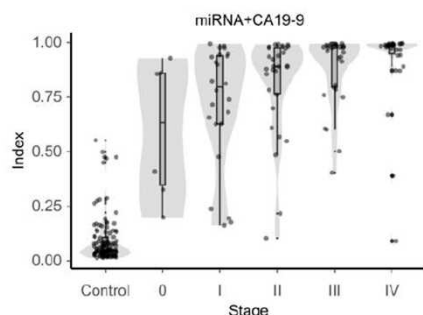
① 膵がん未病リソースの整備 (患者オルガノイドの収集と分類)

臨床試料とデータ
LMD：655部位
オルガノイド：345ライン



② 患者生体試料及びデータの活用

1. 血液を用いた新規早期診断法 (~stage 1)

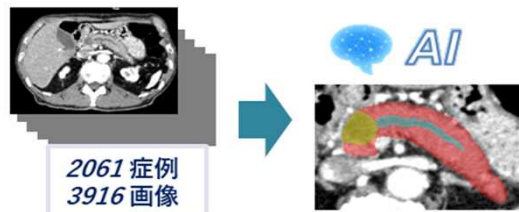


- ヒト血中miRNAs (2588種) ⇒ 100miRNA
- HG PanIN~Stage I 膵がん検証コホート
- 感度80%、特異度98%、AUC 0.98
- 今後バージョンアップが可能
- 健康診断で利用可能

妹尾浩 (京都大)

2. 単純CT/MRI画像を用いた早期診断AIアルゴリズム (~stage 1)

児玉裕三 (神戸大)



- 単純および造影CTを用い膵がん診断AIのプロトタイプを開発
- 膵形態の抽出技術により、膵腫瘤に加え、膵萎縮や膵管拡張等の間接所見を検出し早期診断が可能
- 造影CTにて感度/特異度が88.9%/98.9%、単純CTでも83.9%/92.0%と良好な成績

どのようにして早期の症例を集めるか？



ない マーカー (診断法) 未病 極めて 症例数 少ない

マーカーがないので、早期症例が少ない
早期症例が少ないので、マーカー開発が進まない

- 1) マーカー候補の探索と絞り込み (データ駆動によるマーカー探索) (バイオロジー駆動による論拠構築)
- 動物モデル
ヒト症例
オルガノイド

- 2) スクリーニング法 (簡便、非侵襲、経時測定)
- 判定が当たる確率
- ヒト：多数の症例

- 3) 確定診断 判定の論拠を踏まえた方法 (簡便性・非侵襲性よりも確実性)

早期診断法・予防法の開発

「がんには縛られない未来：細胞と臓器の秘密地図」

① 膵がん未病リソースの整備 (患者オルガノイドの収集と分類)

臨床試料とデータ
LMD：655部位
オルガノイド：345ライン



② 患者生体試料及びデータの活用

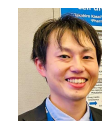
新規マーカー探索：発現変動遺伝子（ネットワーク）の同定

- RNA発現データ
- 細胞のクラスタリング
- 各細胞クラスターの同定

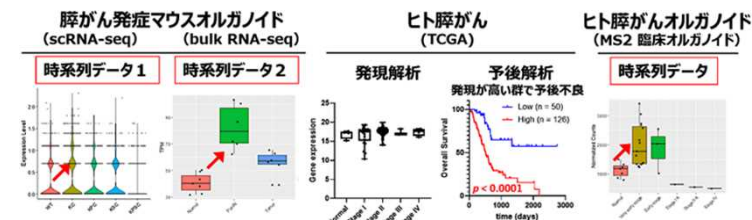
動物モデル

(膵がん発症マウス)

オルガノイド
(ヒト)



多森翔馬
(東京理科大)



② 患者生体試料及びデータの活用 すい臓の正常組織及びがん周辺部におけるクローン拡大 (LMD:レーザー微少組織採取法)

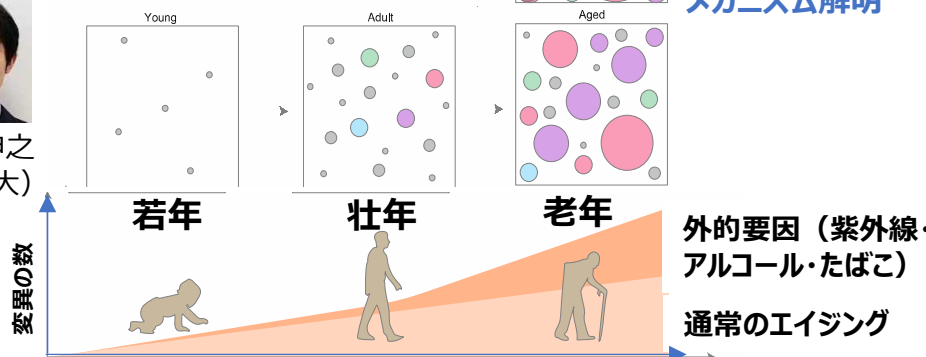
Clones harboring driver mutations

年齢と共に、正常組織において、様々なドライバー変異が蓄積した細胞クローンが増加する

ゲノム変異
クローン拡大
メカニズム解明



垣内伸之
(京都大)

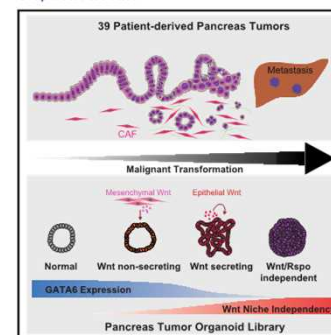


③ がんの発症メカニズムの理解 オルガノイドを用いた膵がん発症プロセスの解明

Cell Stem Cell

Human Pancreatic Tumor Organoids Reveal Loss of Stem Cell Niche Factor Dependence during Disease Progression

Graphical Abstract



Authors

Takashi Seino, Shintaro Kawasaki, Mariko Shimokawa, ..., Yuko Kitagawa, Takanori Kanai, Toshiro Sato

nature cell biology

佐藤俊朗 (慶應大)

Article

Wnt-deficient and hypoxic environment orchestrates squamous reprogramming of human pancreatic ductal adenocarcinoma

Received: 12 October 2022

Accepted: 5 August 2024

Published online: 4 September 2024

Check for updates

Hiroki Tamagawa^{1,2,3}, Masayuki Fujii^{1,2,3,4}, Kazuhiro Togasaki^{1,2,3}, Takashi Seino^{1,2}, Shintaro Kawasaki^{1,2,3}, Ai Takano^{1,2}, Kohta Toshimitsu^{1,2}, Sirirat Takahashi^{1,2}, Yuki Ohta^{1,2}, Mami Matano^{1,2}, Kenta Kawasaki^{1,2,3}, Yujiro Machida^{1,2,3}, Shigeki Sekine^{1,2}, Akihito Machinaga^{1,2}, Ken Sasaki^{1,2}, Yuzo Kodama^{1,2}, Nobuyuki Kakiuchi^{1,2}, Seishi Ogawa^{1,2}, Tomonori Hirano^{1,2}, Hiroshi Sano^{1,2}, Minoru Kitago^{1,2}, Yuko Kitagawa^{1,2}, Eisuke Iwasaki^{1,2}, Takanori Kanai^{1,2} & Toshiro Sato^{1,2,3,4}

ここに注目！

私達の戦略



これまでの研究で利用

- ① 未病リソースの整備
- ② 大量の患者生体データ（オミックスと画像）の活用
- ③ がんの発症メカニズムの理解（患者オルガノイド）
- ④ 早期診断法・予防法の開発

「がんには縛られない未来：細胞と臓器の秘密地図」

ヒント1：上皮系組織は病原菌や毒物に誘発された**炎症と組織修復を繰り返している**

→ 組織の恒常性を維持するメカニズム

ヒント2：一つの細胞に、**遺伝子変異が蓄積**する過程は**確率過程**

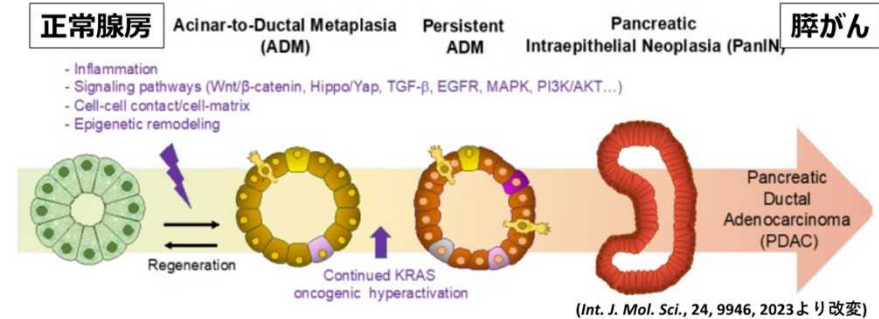
→ 変異の確率を減らす方法

ヒント3：遺伝子変異が蓄積した細胞のほとんどは、**がんにならない！**

→ 異常な細胞を認識・排除しているメカニズムが存在する（**がんを抑えているメカニズム**）

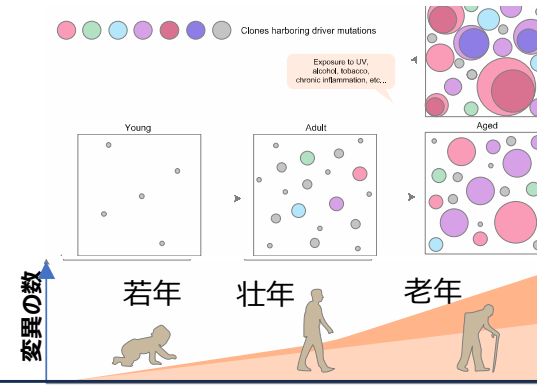
ヒント4：がんの発生と進展にはがん細胞の周囲の環境と全身の環境が共に関係している

膵がん発症プロセスの仮説



年齢と共に、正常組織において、様々なドライバー変異が蓄積した細胞クローンが増加する

Cancer Science.
2024;115:2117–2124.



正常組織におけるクローン増殖

外的要因（紫外線・アルコール・たばこ）

通常のエイジング

ヒントは沢山得られつつある！

同時に、それらをひもといて、分析し、検証する材料と方法が、そろってきた！

「がんに縛られない未来：細胞と臓器の秘密地図」

2050

国民と産業界を巻き込んだ社会ムーブメント

10年目
2030

革新的診断・治療コンセプトの前臨床POC(検証)の取得

5年目
2025

難治性がんの早期発見マーカー及び治療標的分子候補の開発

3年目
2023
2020

患者生体データ及び試料の利用に向けたシステム構築

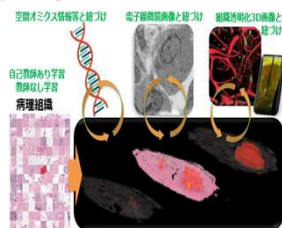
臨床研究・試験の爆発的な効率化・迅速化

PHRの公益利用
PHRの個人利用

PHRを巡る世の中の動き

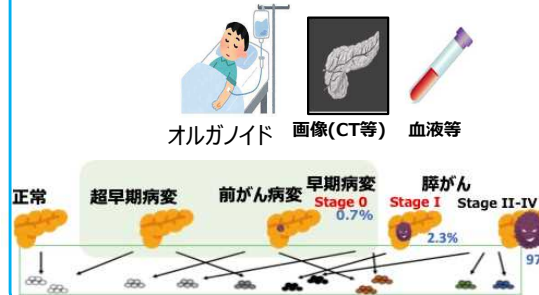


● 低侵襲・経時計測マーカー

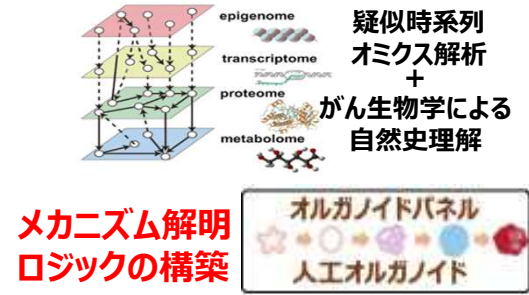


● 診断法の改良と社会実装

● 膵がん未病リソースの充実



● 膵がん発症プロセスの理解



細胞と臓器の秘密地図の解明

- 膵がん未病リソースを構築
- 多数の候補分子を同定
- 発症メカニズムの解析
- 早期がん診断法（画像と血液）

ここに着目！

私達の戦略

