

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 「がん幹細胞を標的とした根治療法の開発」
(大腸がん幹細胞を標的とした創薬スクリーニング)
2. 研究開発代表者： 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学医学部 特任准教授 佐藤 俊朗
3. 研究開発の成果

大腸がんは本邦において増加の一途をたどるがん種であり、がん死亡原因の多くを占めることから社会原因となっている。本研究では、従来の細胞株研究やマウスの腫瘍モデルから脱却し、ヒト大腸がんの細胞生物学的な解析系の確立と発がんの理解、さらには新しい治療法の開発を目指した。研究グループらが開発した腸管上皮幹細胞の3次元培養方法、オルガノイド培養方法をヒト大腸組織に応用し、その培養技術の向上により、患者大腸腫瘍オルガノイド作製技術の向上を図った。また、遺伝子導入技術の最適化により、効率的なオルガノイドのゲノム編集技術を実現した (Fujii M et al. Nature Protocol 2015)。本技術はエレクトロポレーター機器、遺伝子導入前後の培養条件などを詳細に検討し、これまで困難であった、オルガノイドへの高効率なゲノム編集技術の導入を可能にした。また、同技術を利用し、4-5種類の大腸がんドライバー遺伝子変異を導入し、人工的な大腸発がんモデルを構築し、発表した (Matano M et al. Nature Medicine 2015)。本研究成果により、従来まで遺伝子変異のみから発がんすると考えられていたドグマを打ち破り、大腸発がんの悪性転化には遺伝子変異以外の発がん因子の必要性和理解が深まった。さらに、従来のオルガノイド培養技術を改変し、ほぼ全ての患者大腸腫瘍の効率的なオルガノイド樹立技術を確立した。本技術により、患者大腸腫瘍 55検体より大腸腫瘍オルガノイドを作製し、遺伝子変異解析、遺伝子発現データ、コピーナンバー解析からなるヒト大腸腫瘍ライブラリーを作製し、報告した (Fujii M et al. Cell Stem Cell 2016)。また、がんオルガノイドは超免疫不全マウスへの異種移植により、患者の生体内の腫瘍組織と酷似した腫瘍を再構築した。これまで、患者由来大腸がんの転移能を調べるアッセイ系は欠如していたが、大腸がんオルガノイドの異種移植モデルにより、マウス体内でも患者と同様な転移能を反映することがわかり、新しい患者由来大腸がん転移モデルとして今後の研究ツールとして活用できるようになった。本研究は従来の大腸がん研究プラットフォームを一新する成果であり、また、大腸がんのみならず、他の固形がんにも応用可能なブレイクスルー技術となることが期待できる。