

二国間交流事業 共同研究報告書

令和6年4月12日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[日本側代表者所属機関・部局]
京都大学・大学院医学研究科
[職・氏名]
特定教授・井上正宏
[課題番号]
JPJSBP 120215701

1. 事業名 相手国: 英国 (振興会対応機関: 王立協会(The Royal Society)) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) 細胞三次元培養を用いた精密医療のためのがんマイクロ流路デバイスの共同開発

(英文) Co-production of a microfluidic device incorporating cancer tissue-originated spheroids for personalized chemotherapy

3. 共同研究実施期間 2021年4月1日～2024年3月31日 (3年0ヶ月)【延長前】 2021年4月1日～2023年3月31日 (2年0ヶ月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

University of Leeds・Professor・David Jayne

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		3,800,000 円
内訳	1年度目執行経費	1,900,000 円
	2年度目執行経費	1,900,000 円
	3年度目執行経費	- 円

6. 共同研究実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	5名
相手国側参加者等	7名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目			()
2年度目			5(0)
3年度目	3		()

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣: 委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入: 相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流の概要・成果等

(1)研究交流概要(全期間を通じた研究交流の目的・実施状況)

日本サイドで独自に開発したがんオルガノイドの調製・培養技術である CTOS 技術を相手国サイドに導入し、がんオルガノイドレポジトリ構築と相手国側のマイクロ流路デバイスに適用することを目的とした。京都大学サイドでは 3 課題1)分子標的治療薬感受性試験の最適化、2)微量培養物の画像解析技術の開発、3)培養可能な組織凍結技術の開発、に取り組んだ。まず、日本サイドでは大腸癌オルガノイドのレポジトリ構築を行った(10 例)。1)については、単細胞化したがん細胞の増殖を追跡し、増殖運命が 2 分化されていること、薬剤耐性に緩慢増殖細胞が寄与していることを明らかにした(Coppo 2022 iScience, Coppo 2023 STAR protocols)。2)については、透明化技術によりオルガノイドの whole mount staining を可能にし、ER 陽性乳がん由来オルガノイドの ER 発現の変化を解析することで、ER 発現の可塑性を明らかにした(Uematsu 2023 Human Cell)。3)については、組織細断技術を改良することによって大幅な簡便化に成功し、培養可能な組織凍結保存をより実用可能なレベルにした。これら技術を相手国サイドに導入するために、複数回の Web 会議を行い、2022 年 10 月に Leeds 大学の研究者を京都大学に招聘して技術指導を行い、2023 年 7 月に京都大学の研究者が現地に赴いて技術指導とトラブルシューティングを行った。

(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

1)の分子標的治療薬感受性試験の最適化については、従来の増殖を標的とした薬剤評価ではなく、高濃度で暴露した後に残存し、休薬により再増殖する drug tolerant persister (DTP)に注目した。単細胞化したがん細胞の増殖を追跡し、増殖運命が 2 分化されていることを明らかにした(Coppo 2022 iScience, Coppo 2023 STAR protocols)。増殖の速い細胞を生む細胞を L 細胞、増殖の遅い細胞を生む細胞を S 細胞と命名した。単離すると、L 細胞は増殖の速いスフェロイドと遅いスフェロイドの両方を生む(D-pattern のスフェロイド増殖)が、S 細胞は増殖の遅いスフェロイドしか生まない(S-pattern のスフェロイド増殖)。S 細胞は薬剤耐性で、抗がん剤曝露後に L 細胞に転換することから、S-細胞が薬剤耐性の本質であり、S 細胞分画の薬剤感受性と L 細胞への転換効率が薬剤感受性の指標として重要であることを明らかにした(Coppo 2022 iScience, Coppo 2023 STAR protocols)。D-pattern と S-pattern スフェロイドの遺伝子発現を比較し、発現差のある遺伝子を対象に、CRISPR スクリーニングを行い、ノックアウトにより S-細胞が特異的に傷害される遺伝子を同定し、抗がん剤との併用効果を確認した。以上より、DTP を正しく評価する方法を確立し、標的化のための実験モデルとなることを実証した。2)の微量培養物の画像解析技術の開発については、透明化技術によりオルガノイドの whole mount staining を可能にし、ER 陽性乳がん由来オルガノイドの ER 発現の変化を解析することで、オルガノイド培養により ER 発現が低下して幹細胞様に変化すること、継代時に Notch シグナルを阻害することにより ER 発現の低下を防止できることを明らかにした(Uematsu 2023 Human Cell)。3)の培養可能な組織凍結技術の開発については、細断によって、凍結保存後の回収率、増殖能、化学療法への感受性を凍結前と比較し、十分実用化に耐えられることを確認した。一方、以前に開発した細断装置は熟練を要し、操作時間も長かったため、実用化に問題があったが、一度のスタンプ操作で細断できる方法を新たに考案し、試作機を作製した。

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

研究期間が COVID-19 のパンデミック時期と重なったため、計画していた相互交流がそれぞれ 1 回の現地訪問にとどまったことは残念であった。複数回開催したセミナーでは、本共同研究の目的以外にも、相手国の様々な研究活動に触れる機会があり、大きな刺激となった。本研究で取り組んでいる組織細断法の使用を希望する研究者とも交流できた。

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

がんの克服は国際的に共通の課題であり、医療先進国の日英が協力して問題解決に取り組む意義は大きい。本共同研究の研究課題は挑戦的であり、短期間で明白な成果を得ることは難しいが、このような取り組みを着実に続けること以外に問題解決の方法はない。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取組、成果)

本研究には研究室の助教、大学院生など若手研究者が参加した。論文作成を目指すことはもとより、Web会議、英国への出張、相手国からの人員受け入れなど英語でのコミュニケーションが求められ、英語によるプレゼンテーション力向上の貴重な機会となった。新規技術の導入をはじめとして、独立研究者として必要な国際共同研究の形を学ぶ機会となった。

(6)将来発展可能性(本事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

近年、オルガノイド培養技術は著しく発展したが、実際に医療応用されるために必要な要素技術については、現時点ではほとんど手付かずの状態であった。本研究では、がん患者由来の培養物で感受性試験を行い、各患者に最適な治療法を選択することの基礎技術の開発を試みた。今後、患者がんに調製したオルガノイドを用いた感受性試験による個別化医療や、従来の樹立がん細胞株では見落とされていた緩慢増殖細胞など、オルガノイドでのみ観察可能ながん細胞の特性を標的とした治療法の開発などに発展していくことが期待できる。また、本共同研究によって、日本発のオルガノイド調製技術である CTOS 法の海外拠点が形成された意義は大きい。本共同研究をモデルケースとして、今後さらに CTOS 技術が国際的に広がることが期待できる。

(7)その他(上記(2)～(6)以外に得られた成果があれば記載してください)

例:大学間協定の締結、他事業への展開、受賞など