

【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学)



研究課題名 オルガノイドライブラリーの構築による消化器疾患形質の統合的理解

慶應義塾大学・医学部・准教授 さとう としろう
佐藤 俊朗

研究課題番号： 17H06176 研究者番号：70365245

研究分野： 消化器内科学

キーワード： 下部消化管 (小腸・大腸)

【研究の背景・目的】

消化器上皮性腫瘍の多くは加齢に伴う遺伝子変異の蓄積により発生すると考えられている。分子生物学の進歩によって、多くのがんの原因となる遺伝子変異が同定された。近年の遺伝子解析技術の向上は、がんの複雑なゲノム異常の理解を深化させていった。一方、腫瘍の致死性を規定する浸潤や転移能などの細胞生物学的な性質は現在の医学においても十分に理解されていない。これは、従来の分子遺伝学的アプローチは、細胞から抽出した(死んだ細胞の)ゲノムの解析に焦点を置き、生きた細胞の生物学的挙動を解析する技術革新がなかったためである。(図1)

我々は、オルガノイド培養と呼ばれる3次元組織培養技術を確立し、ヒトの消化器疾患組織を効率的に体外で培養することに成功した。さらに、ゲノム編集技術を用いることにより、遺伝子異常のヒト組織腫瘍化プロセスへの関わりを研究することが可能になった。

本研究では、最新のオルガノイド技術を駆使し、多様な臨床形質を示す消化器腫瘍オルガノイドを樹立し、ゲノム解析、遺伝子発現、薬剤感受性などのデータ解析を行う。これら臨床形質と連動した情報に立脚し、国内外の研究者と連携して研究を進めることにより、消化器腫瘍の悪性化メカニズムの理解を深めていく。

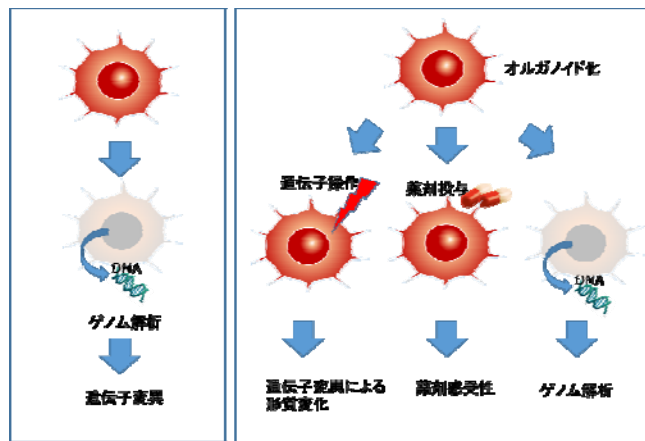


図1 オルガノイドによって「生きた細胞」の解析が可能に
【研究の方法】

疾患組織を体外で培養するため、これまでの培養プロトコールをさらに最適化し、効率的なオルガノイド培養技術を確立する。樹立したオルガノイドはゲノム・エピゲノム異常および薬剤感受性試験を行い、遺伝子異常と薬剤の治療効果の相関性を中心としたデータベースを構築する。

また、上記解析によって着目したゲノム・エピゲノム異常について、ゲノム編集を用いて遺伝子変異の再構築や遺伝子発現変化を誘導し、腫瘍悪性化への寄与を調べる。さらに、構築したオルガノイドライブラリーを国内外の機関に分譲できる倫理研究計画とバイオバンクとしての基盤を整備する。

【期待される成果と意義】

本研究の遂行により、従来の大規模な消化器腫瘍のゲノム解析プロジェクトとは異なった細胞生物学的な洞察を得られることが期待される。さらに、国内外の機関による多角的な研究によって、視野の広い研究を提供できる基盤を整備することは、医科学研究の効率化の観点から意義が大きい。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Matano M, Date S, Shimokawa M, Takano A, Fujii M, Ohta Y, Watanabe T, Kanai T, Sato T*. Modeling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids. **Nature Medicine**. 2015;21:256-62.
- Fujii M, Shimokawa M, Date S, Takano A, Matano M, Ohta Y, Nanki K, Kawasaki K, Nakazato Y, Uraoka T, Watanabe T, Kanai T, Sato T*. A colorectal tumor organoid library demonstrates progressive loss of niche factor requirements. **Cell Stem Cell** 2016;18:827-38.

【研究期間と研究経費】

平成29年度－平成33年度 159,000千円

【ホームページ等】

<http://www.keio-med.jp/gastro/index.html>
t.sato@keio.jp