

公益財団法人 東京医科大学がん研究事業団 がん研究助成金研究報告書

令和 7 年 7 月 24 日

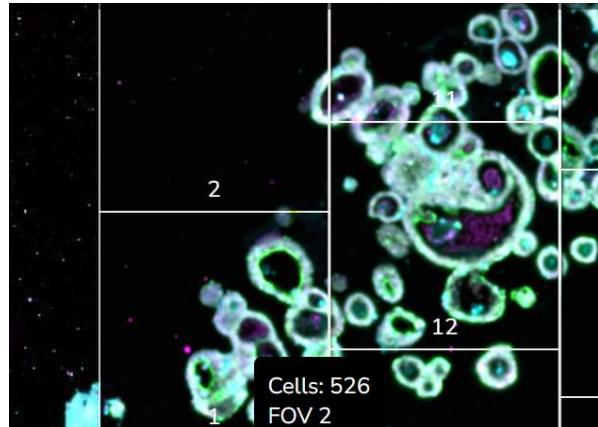
公益財団法人

がん研究事業団理事長 殿

研究者 (職名)	氏名	所属施設				
	椎原正尋 (助教)	施設名	東京医科大学 茨城医療センター	所在地	茨城県稲敷郡 阿見町中央3-20-1	電話
研究課題	患者由来オルガノイドと空間トランск립トーム解析を用いた 膵管内乳頭粘液性腫瘍の増殖形態の四次元的解析と標的療法の開発					
研究目的	膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) は膵癌の前癌病変として位置づけられるが、その特徴は通常型膵管癌とは異なり、独自の発現や浸潤形態を取ることが近年の研究で明らかになってきている。しかしその病態解明は遅れており、治療法は“膵癌に準ずるもの”として定まっていない。オルガノイド細胞とは、組織特異的な機能を保ちながら増殖する三次元構造体であり癌モデルとして研究利用されている。本研究では、我々が培養に成功している患者由来IPMNオルガノイドを用いて、IPMNの増殖形態の解明を図る。3次元培養細胞 (=オルガノイド) を空間トランск립トームによる3次元的ゲノム解析を行う。さらに、培養と継代による時間的変化の解析を追加した4次元的解析を試みる。増殖や進行癌への形質転換に関わるドライバー遺伝子を同定し、そのターゲット治療薬を開発する。さらに治療薬の効果を患者由来IPMNオルガノイドで検証し、臨床応用につながるprecision medicine のin vitro modelを確立させる。					
研究方法	我々は、先行研究において、患者由来IPMNオルガノイドが、親オルガノイドから子オルガノイドを分泌することで増殖していくことを経時的に観察した。さらに患者由来オルガノイドが増殖の際に多量の粘液を分泌する様も観察した。これらの増殖形態の“場”をプレパラート上で観察し、空間トランск립トーム解析を行なう。分裂と粘液分泌に関わるドライバー遺伝子を抽出する。さらに、遺伝子解析を経時的に行ない継承されていくドライバー遺伝子を抽出する。さらに、これらのドライバー遺伝子の分子標的薬を抽出し、その効果をオルガノイドの増殖試験により検証する。					
研究成績	同一患者由来オルガノイドで、採取時期の異なる3種の検体をそれぞれ空間トランск립トーム解析を行なうべく準備をした。採取時期によって分裂速度や粘液分泌量、さらに個々のオルガノイド自体の大きさは様々であった。使用する患者由来オルガノイドに関しては、先行研究でおこなったwhole exome解析とtranscriptome解析によって、増殖と粘液分泌に関わるターゲット遺伝子の抽出は既に行っている。今回の空間トランск립トーム解析では、同一オルガノイド内での細胞間の遺伝子発現の違いを明らかにすることを目的とした。さらにwhole exome解析とtranscriptome解析で抽出されたターゲット遺伝子も特異的に細胞間での発現を観察することとした。3検体の標本のパラフィンブロックから解析用プレパラートに切り出しを行い、HE染色で解析のターゲットとなる興味領域を設定し解析会社に提出した。					

解析までの期間と解析に時間を要しており、現在遺伝子解析中である。オルガノイドと構成する細胞単位を機械で認識する作業（セグメンテーション）が完了した段階である。（下図のようなオルガノイドの認識画像が完了した）今後、分裂と粘液分泌の”場”における遺伝子発現の違いを空間的かつ経時に解析していく。

研究成果



- ①オルガノイド内の細胞間における遺伝子発現の比較を行ない、分裂や粘液分泌に関わるドライバー遺伝子を抽出する。
- ②時期の異なるオルガノイドの遺伝子発現を比較する。
- ③分裂や粘液分泌のドライバー遺伝子を抑制するようなターゲット治療薬の開発を行なう。

今後の予定

令和 7 年 7 月 24 日

公益財団法人

がん研究事業団理事長 殿

研究者所属施設名 東京医科大学茨城医療センター

氏 名 植原正尋 印

收支決算書

(単位 円)

交付を受けた助成金額		金 100万		
支 出 内 訳	費 项 目	明 細	単 価 及 金 額	計 額
	設備、備品費			
	消耗品費	遺伝子解析	132万円	132万円
	計			
過 △ 不 足 額				△32万円
備 考				

支 出 費 内 訳

区分	金額	根拠
設備、備品費		
消耗品費	空間トランскриプトーム 解析費用 (Visualixに外注依頼)	132万円（うち12万円は消費税）

※注意：旅費（出張費、宿泊費、交通費）は研究経費に入りません。