

肺がん組織を「試験管内」に再構成する: メカニズム解析と創薬への応用

学術研究院医歯薬学域(薬) 助教

田中 啓祥

本研究のポイント

- ・がんは、がん細胞だけの塊ではなく、**多種の細胞が密に共存する組織**
- ・既存技術：多種の細胞より構成される立体的ながん組織を試験管内で再現困難
- ・**本技術**：代表的な難治がんである肺がんの進展や治療抵抗性の獲得に深く関わる「線維化」した組織構築を再現可能
- ・実験モデルが十分でない現状を開拓し、**メカニズム解析や、創薬標的の探索と評価を加速する**

背景

- ・肺がん5年生存率は約10%であり難治（⇒がん患者全体では約70%）
- ・肺がんは**線維化***を特徴とする（図1）
(*線維化：線維芽細胞が分泌するコラーゲン等の線維性タンパクが過剰蓄積した病的状態）
- ・線維化は、①薬物ががん細胞に届くのを妨げ、②がん細胞に治療抵抗性を与えることで、**治療における障壁**となる（図2）
- ・マウスモデルの多くは線維化しないか、線維化に長期間（数ヶ月）を要する
- ・「試験管内」のモデルで研究開発を加速したいが、既存培養技術にも課題
 - ①平面培養：安価・簡便だが、組織構築を再現不可能
 - ②スフェロイド培養：多量作成可能だが、組織構築を制御困難
 - ③オルガノイド培養：がん細胞の集団動態の強力なモデルだが、ゲル中に作るために密な組織形成が不可能。ゲルが、線維性タンパク質の異常構築等の解析に干渉
- 本研究：既存培養技術の課題を克服

図1 ヒト肺がん病理組織

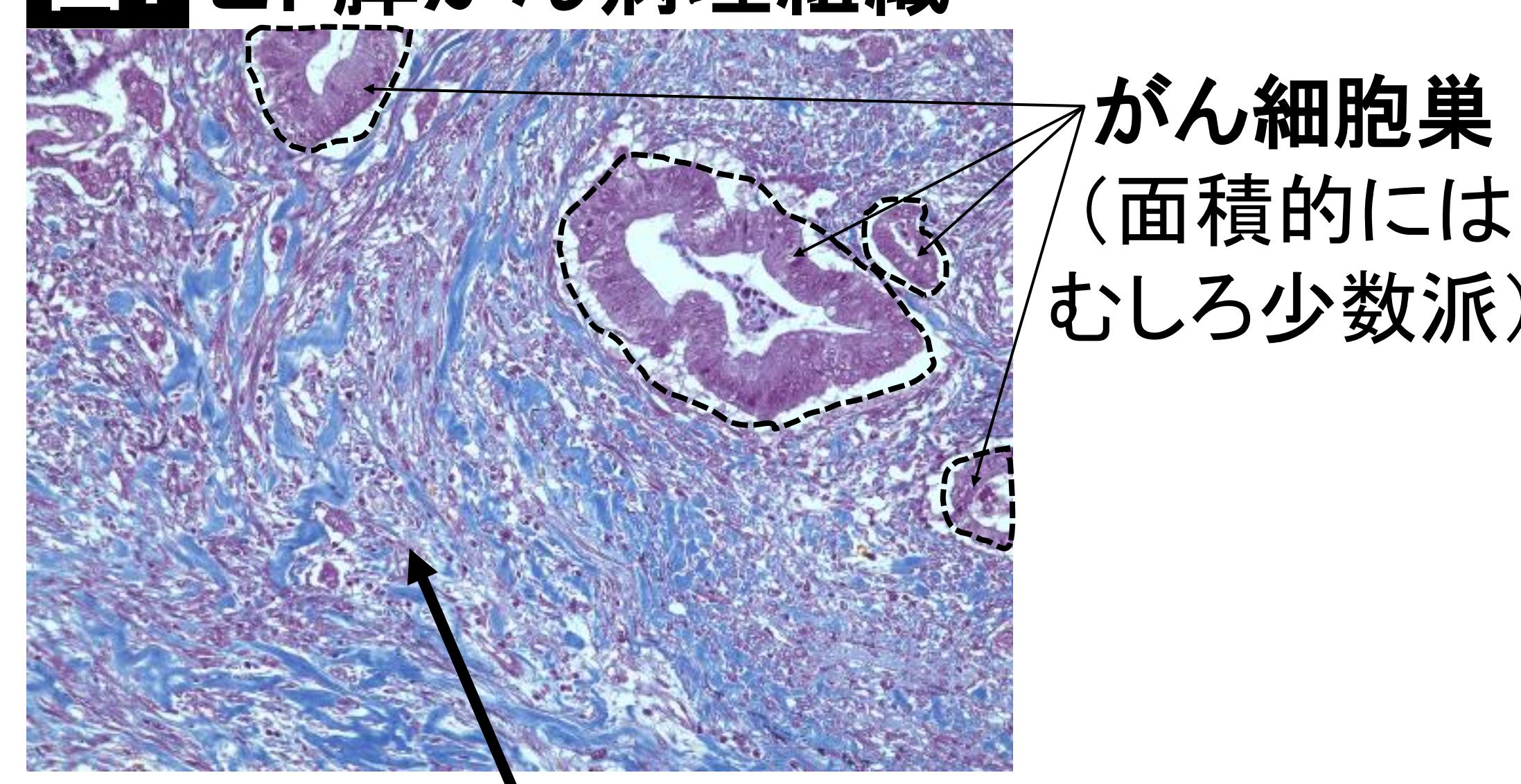
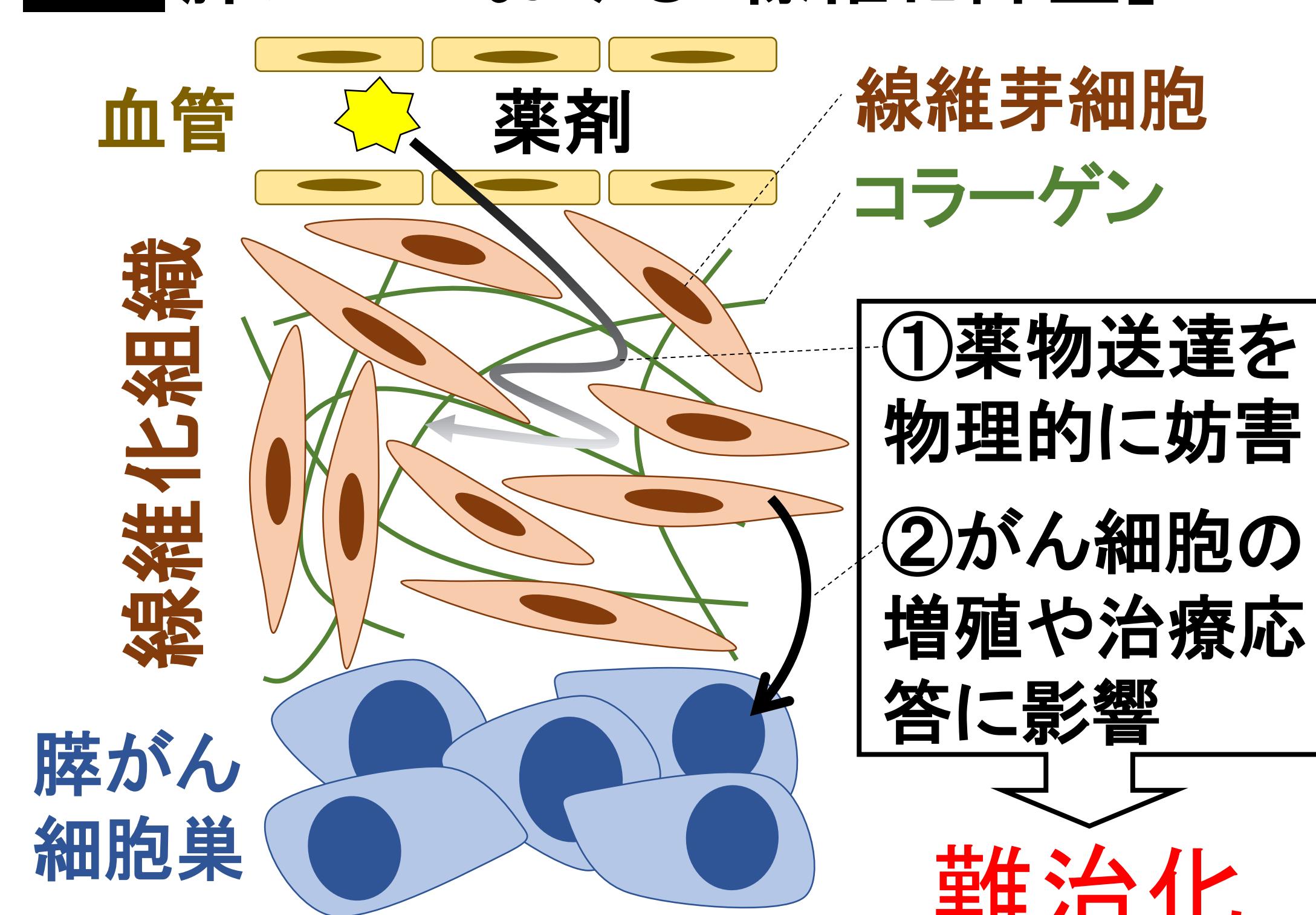


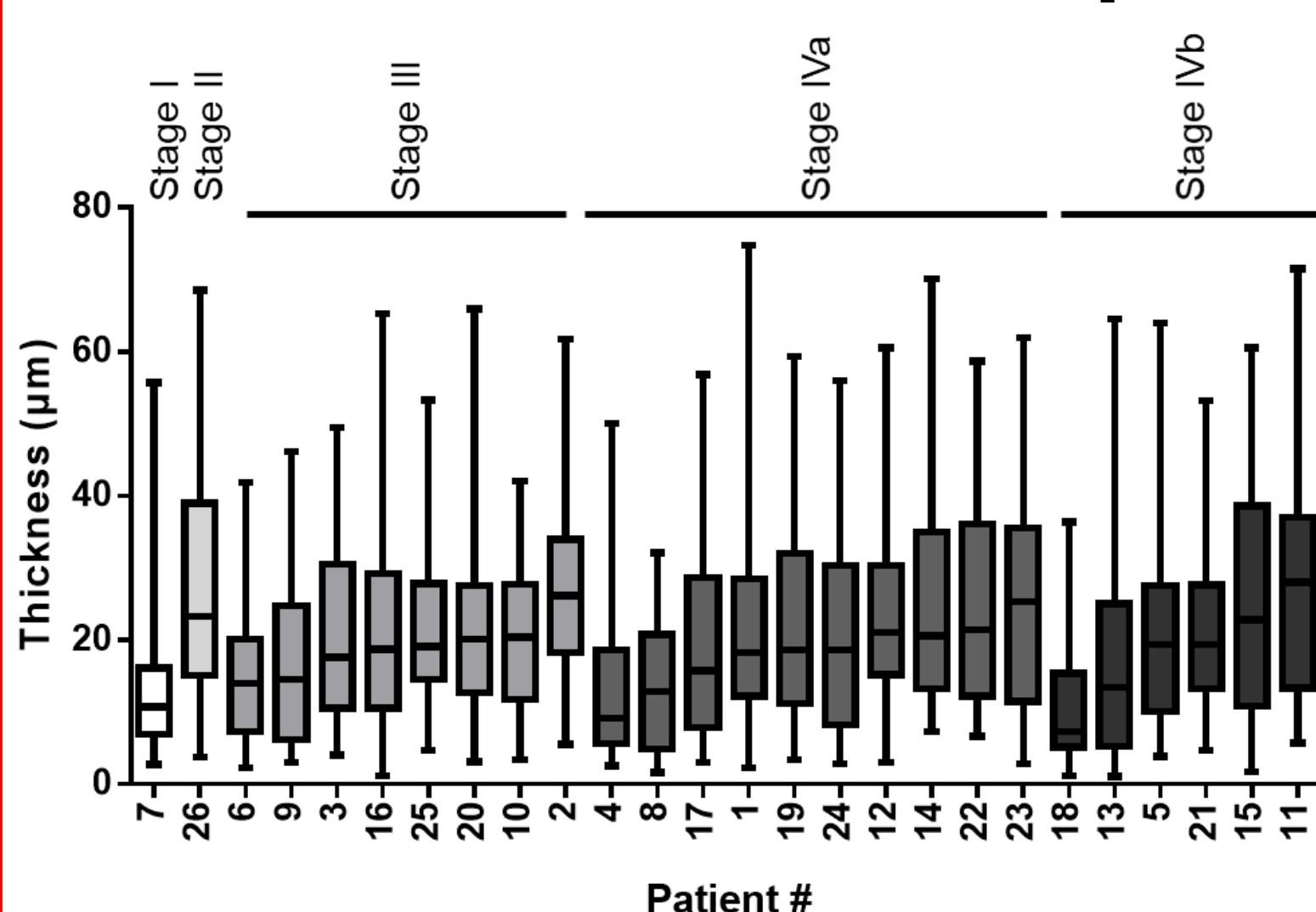
図2 肺がんにおける「線維化障壁」



開発したモデル①: 線維化組織の厚み(血管～がん細胞までの距離)を再現

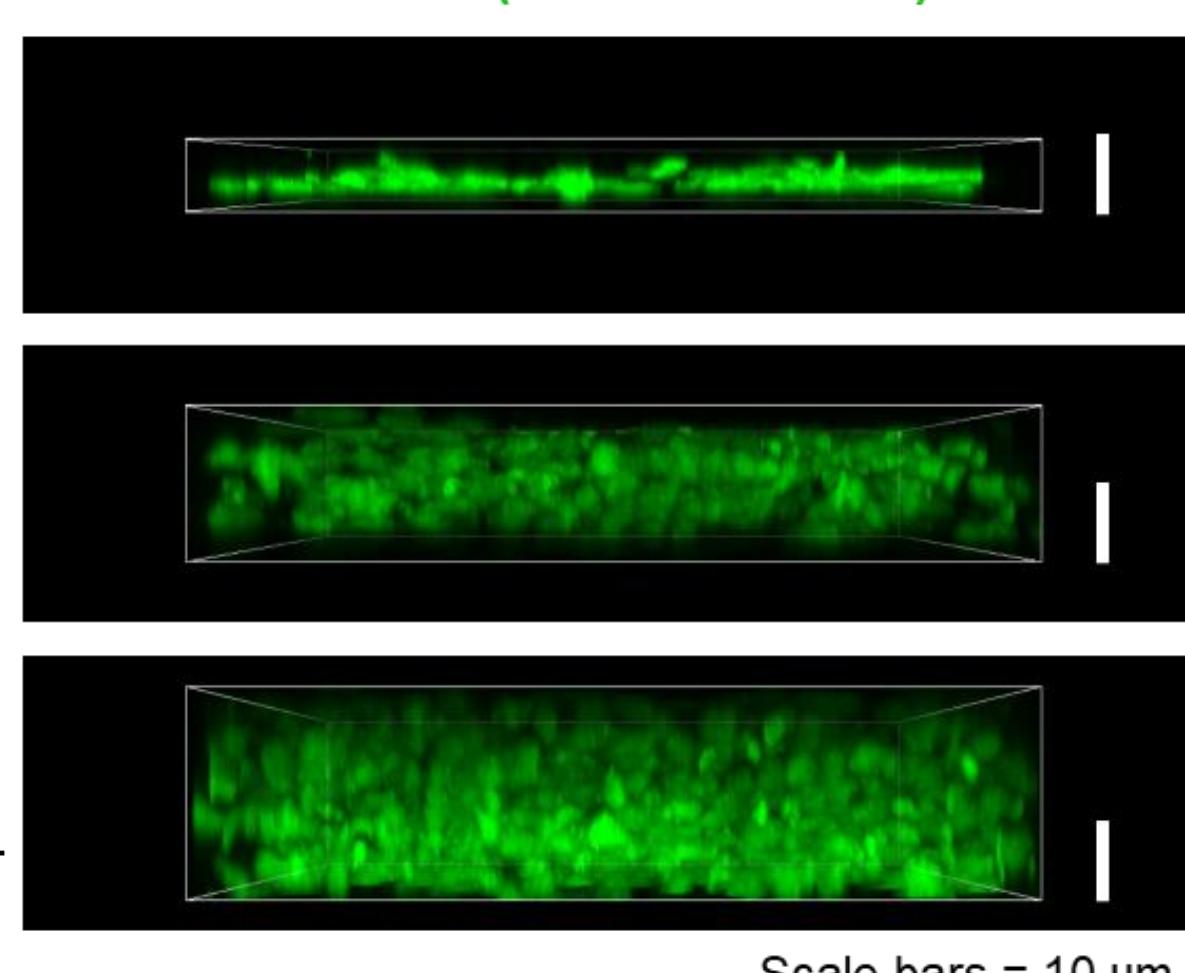
☑薬物送達効率を評価し、その規定因子の解明や治療標的探索に応用可能

臨床的な厚みは10-30 μm

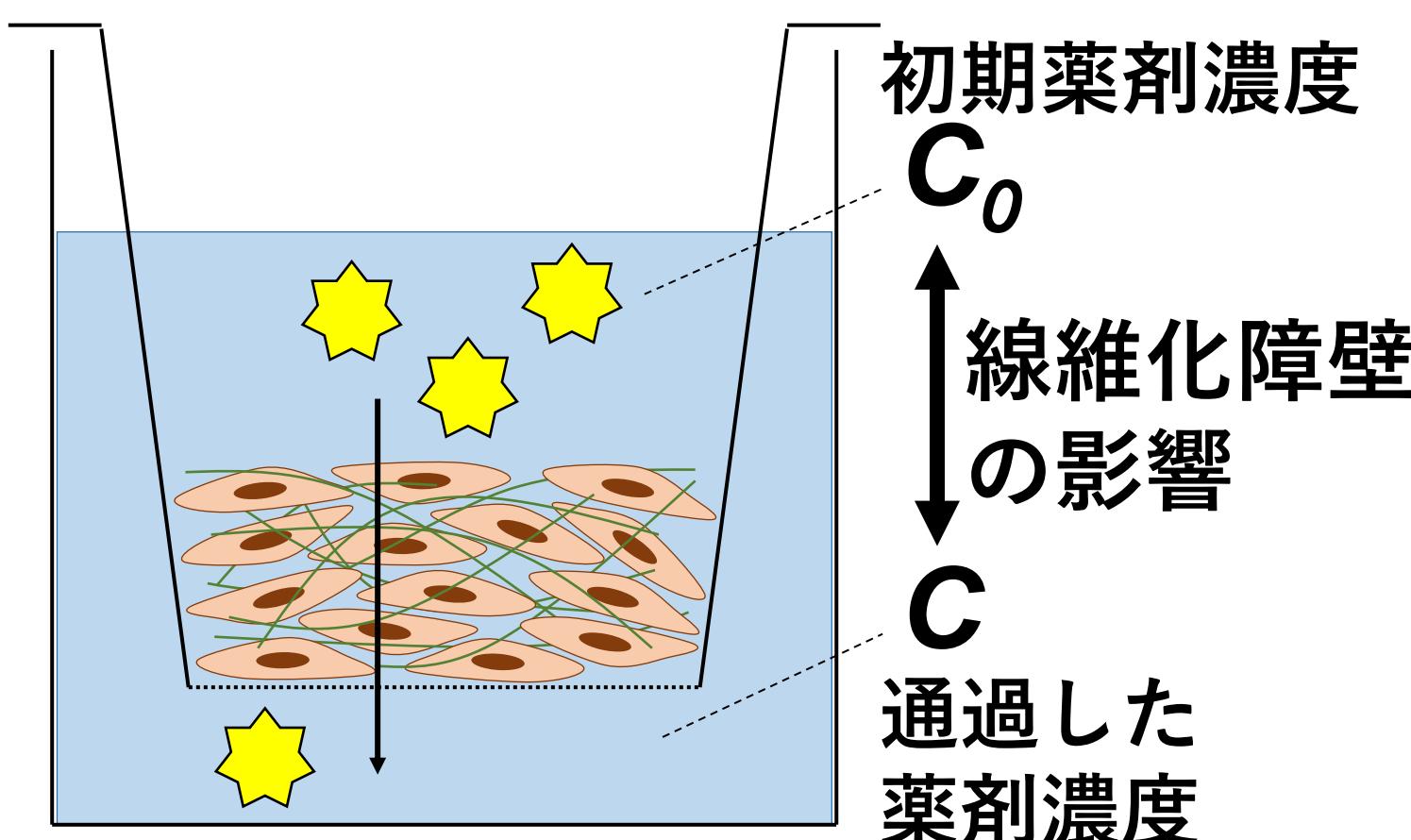


厚みを再現

Nuclei (SYTOX Green)



薬物送達効率評価系への応用

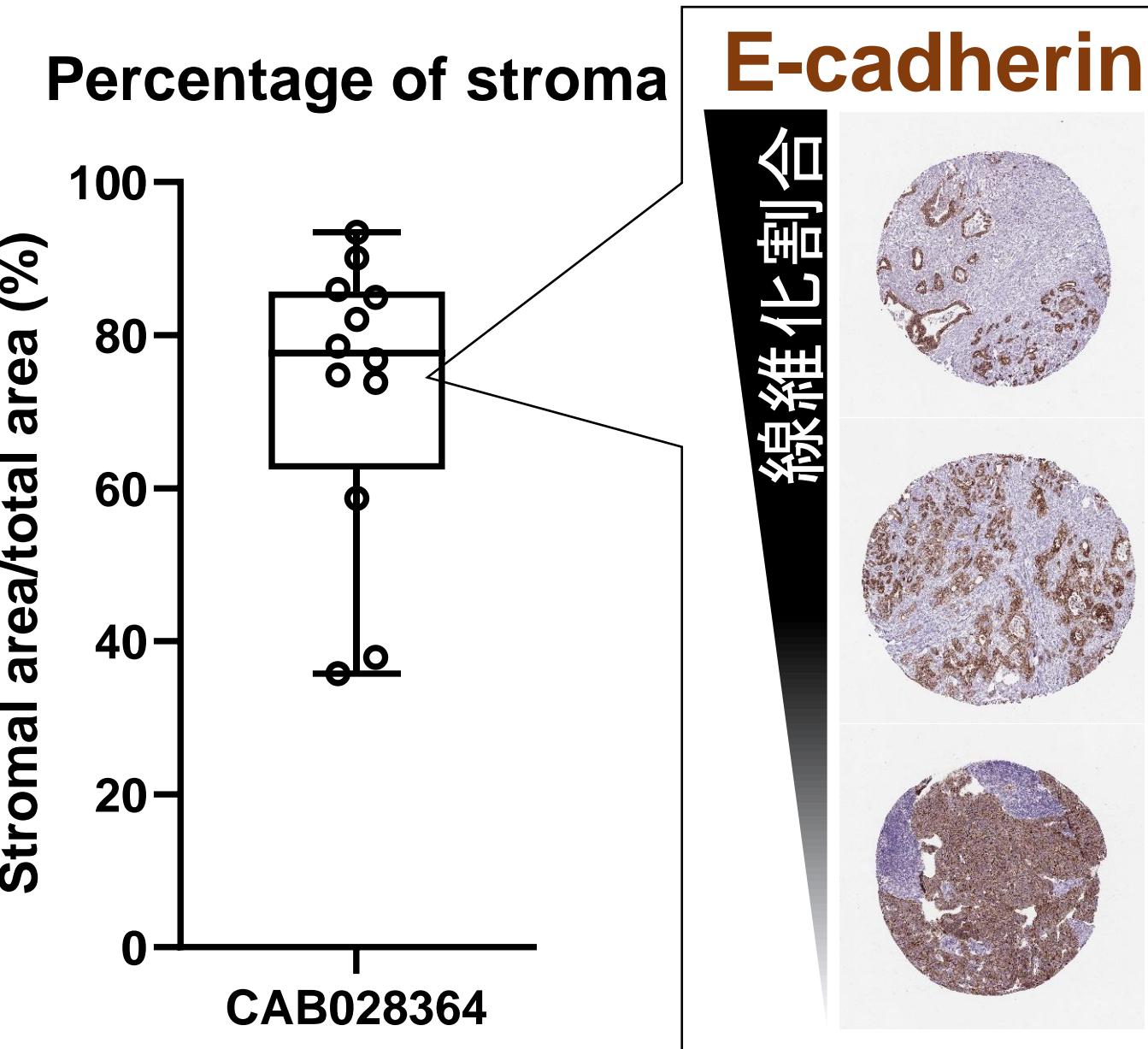


(論文発表: Biomaterials 2019;192:355-67; J Control Release 2024;369:283-95; Small 2025, in press)

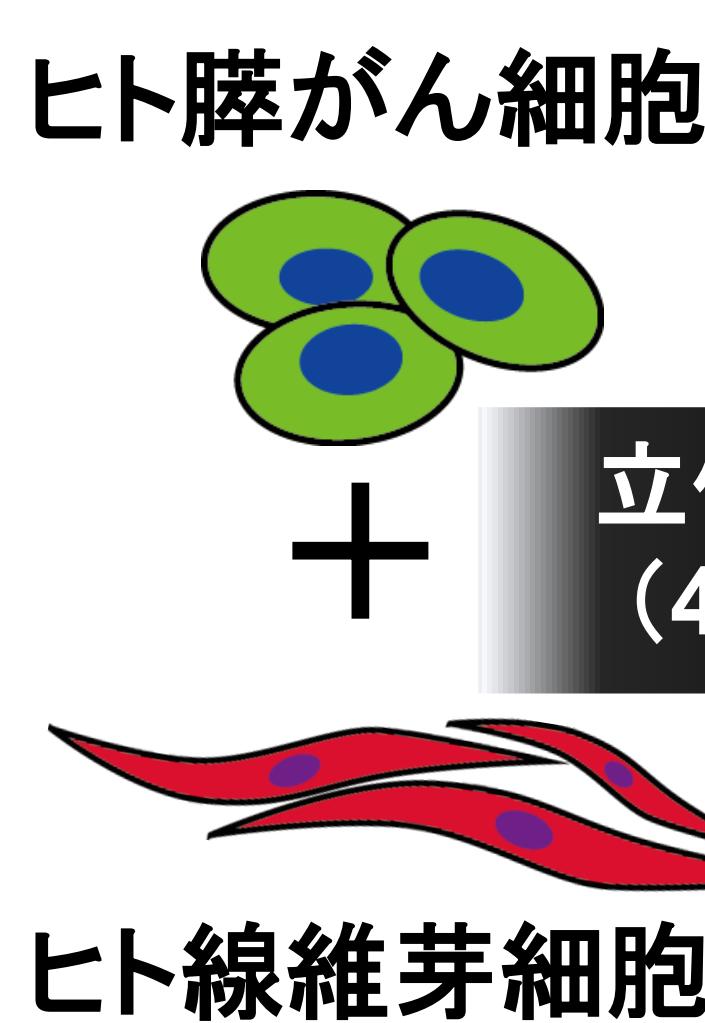
開発したモデル②: 線維化組織の占有割合を再現

☑細胞間クロストークを解析し、細胞種特異的な治療標的探索に応用可能

臨床的な線維化割合は30-90% 種々混合比で立体共培養し、線維化割合を自在に再現



E-cadherin

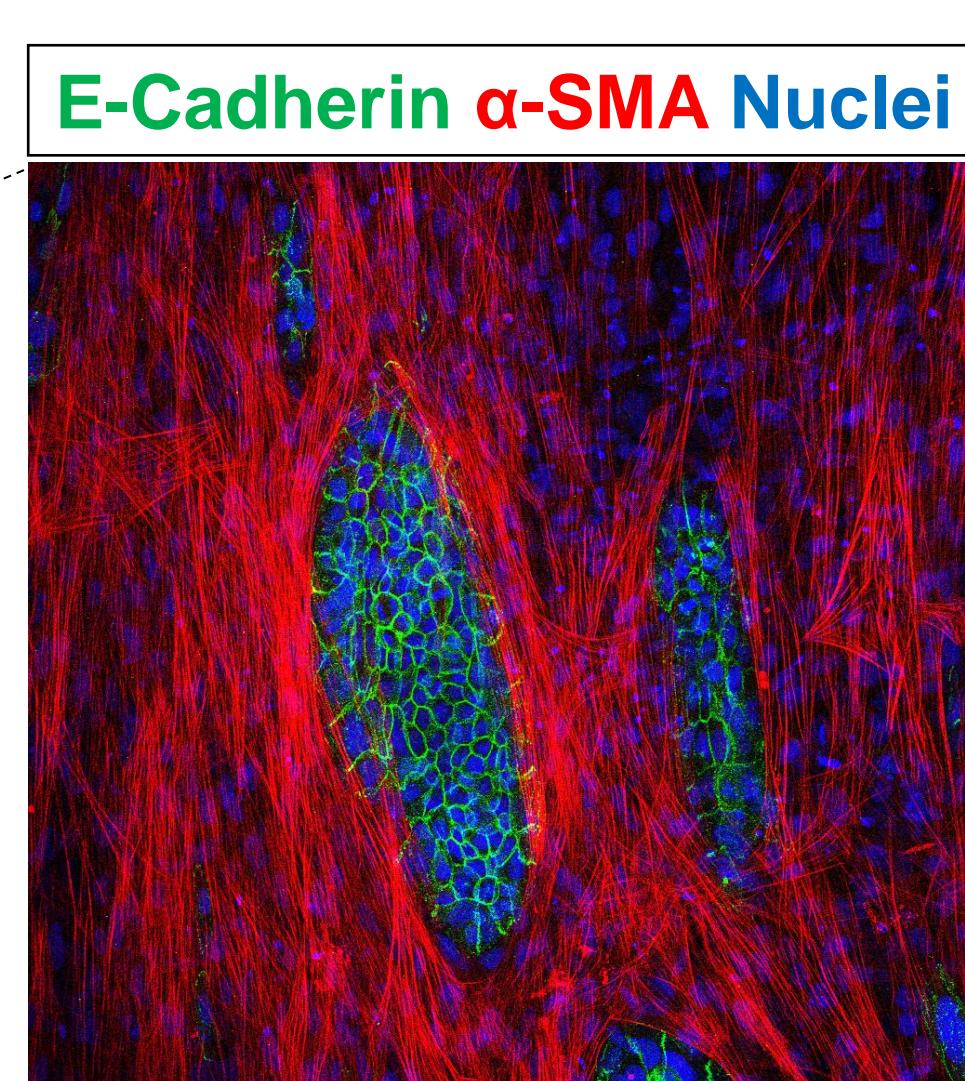


ヒト線維芽細胞

ヒト肺がん細胞

+ 立体共培養 (4-8日間)

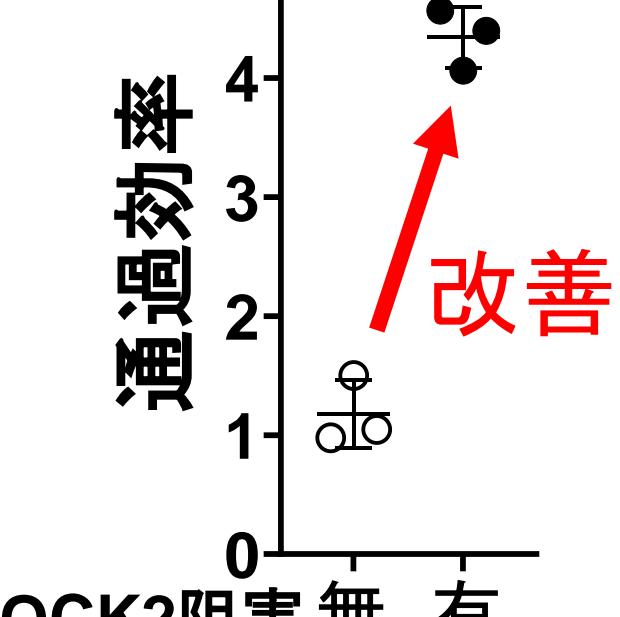
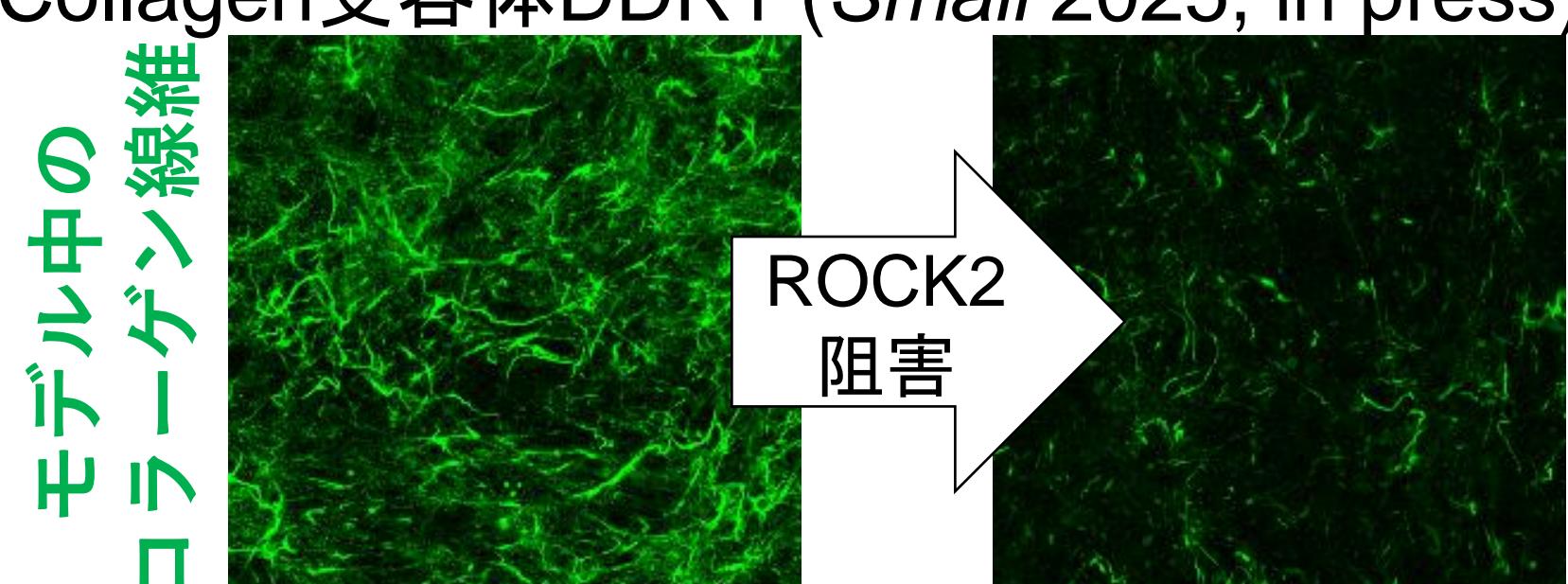
E-Cadherin α-SMA Nuclei



(論文発表: Biomaterials 2020;251:120077)

想定される用途

- ・線維化環境下での試験管内の治療効果判定
 - ・細胞製剤の線維化した組織内での挙動の評価
 - ・薬剤(特に高分子:抗体医薬、ナノ医薬)送達効率の規定要因のメカニズム解析と治療標的探索
- 同定した標的の例: ROCK2 (J Control Release 2024;369:283-295)、Collagen受容体DDR1 (Small 2025, in press)



- ・線維化を標的とする間質リプログラミング戦略の確立のためのメカニズム解析と治療標的探索

-同定した標的の例:
TGFβ/SMAD-YAP経路 (Biomaterials 2020;251:120077)

アピールポイント

- ☑**簡便**: 通常の細胞培養と同様のセットアップでほぼ対応可能
- ☑**迅速**: 1週間程度で解析可能 (⇒動物モデルでは数ヶ月)
- ☑**高い再現性**: 細胞数と混合比で組織構築を制御可能
- ☑**細胞があればオンデマンド作製可能**: 稀少な患者背景のモデル化にも対応しやすい
- ☑**同一の遺伝的背景**で、組織構築を制御して解析可能



OKAYAMA UNIVERSITY