

## 奨励賞受賞者の横顔紹介（日本語での研究内容の紹介）

受賞年度【領域】：2023 年度【臨床】

受賞者氏名（所属先）：中野 倫孝（スタンフォード大学 医学部）

受賞課題：オルガノイドを用いたがん幹細胞の特性の解明



### 【研究内容紹介】

自己複製能と分化能を有するがん幹細胞がどのように変化しがん組織を形づくっていくか、その動態を明らかにすることは、腫瘍の成り立ちを理解する上で重要です。オルガノイドという組織培養法は、従来は主に正常な組織幹細胞の成熟過程を検証する手法として用いられていましたが、私たちはがん幹細胞の時間依存性の変化を観察する系として世界に先駆けて報告しました。オルガノイドを用いて、がん幹細胞の動態、すなわちどのようにがん幹細胞の状態から通常の状態に移行するかを観察し、がん幹細胞を対象に網羅的遺伝子発現解析を行うことにより、特異的に活性化しているシグナルを複数同定しました。特に、微小環境からの分泌が明らかな TGF- $\beta$  シグナルおよびその下流の TWIST1 が、がん幹細胞の状態の維持に必要なファクターであることを同定しました。さらにこれらの解析を通して、細胞表面マーカーである CD44 を用いて単離したがん幹細胞は細胞増殖能が高い細胞集団であることが明らかになりました。がん幹細胞は典型的には細胞周期の静止期にあると考えられていたので、これは非常に興味深いデータでした。そこでこの CD44 陽性がん幹細胞の特徴を明らかにするために、オルガノイドを用いてシングルセル遺伝子発現解析を行ったところ、RHAMM が増殖能の高い細胞群に発現することがわかりました。RHAMM の発現により、CD44 陽性がん幹細胞が増殖能の高い細胞とそうでない細胞にわかれることを大腸がん臨床検体において確認し、従来のがん幹細胞分画のより詳細な分類を示しました。

このようにオルガノイドを用いた研究はがん研究において幅広い発展性をもち、特に臨床と基礎研究をつなぐトランスレーショナルな技術基盤としての可能性を秘めています。例えば、オルガノイドは患者さんの特徴を再現しながら培養できるので、希少ながんにおける最適な治療薬の選定などの個別化医療や、あるいはがん免疫療法に応用することも可能です。私は留学先では免疫細胞とがん細胞の相互作用をオルガノイドにおいて検証することにより、新たな治療法やバイオマーカーの探索を行っております。ヒトの細胞の動態を検証する、という目的のために想定される様々なアプローチの中で、オルガノイドを用いたがん研究の可能性を信じて研究に取り組んでおります。

本奨励賞は私が大きな目標にしてきた賞であり、今回受賞することができて大変光栄に思います。私の上記の仕事のほぼ全ては博士課程として九州大学病院病態修復内科学に在籍中に携わった仕事であり、ご指導・ご協力いただいた先生方にはこの場を借りて御礼申し上げたいと思います。

