

奨励賞受賞者の横顔紹介

受賞年度【領域】：2025 年度 【基礎】

受賞者氏名（所属先）：田中 啓祥（岡山大学 学術研究院医歯薬学域）

受賞課題：膵がん微小環境の立体培養モデルの確立と線維化障壁克服戦略の開発



【研究内容紹介】

膵がんの特徴である「線維化」は、効果的治療に対する障壁です (*Cancer Sci* 2018;**109**:2085-2092)。薬物送達を妨げ、腫瘍細胞の増殖・生存を促進する、この「線維化障壁」の克服が、治療成績を改善する上で重要とされます。しかし、その形成・進展機序は未解明で、有効な治療戦略も未確立です。私たちは、線維化障壁を再現する実験モデルの欠如が機序解明や治療法確立の律速となっていると考え、高密度に線維芽細胞や細胞外基質 (ECM) を含む膵がん線維化微小環境を、簡便・迅速・再現性よく模倣する立体培養モデルの開発と解析に取り組んでいます。

1) 臨床的に妥当な厚みを有する膵がん線維化組織モデルの構築と薬物送達効率の評価

ヒト膵がんにおいて、腫瘍細胞は血管から 10-30 μm 厚の線維化組織により隔てられており、血中の薬剤はこの線維化組織を通過しなければ腫瘍細胞に到達できません。新規立体培養技術を開発し、こうした厚みを再現する線維化組織モデルを確立しました (*Biomaterials* 2019;**192**:355-367)。このモデルでは、ECM 構築の異常も再現されており、機序解析を通じて $\text{TGF}\beta/\text{ROCK}/\text{YAP}$ 経路の関与を見出しました。さらに同モデルを薬物送達効率の評価系へと応用し、 ROCK2 阻害による ECM 構築の正常化により、薬物送達効率を改善しうることを報告しました (*J Control Release* 2024;**369**:283-295)。

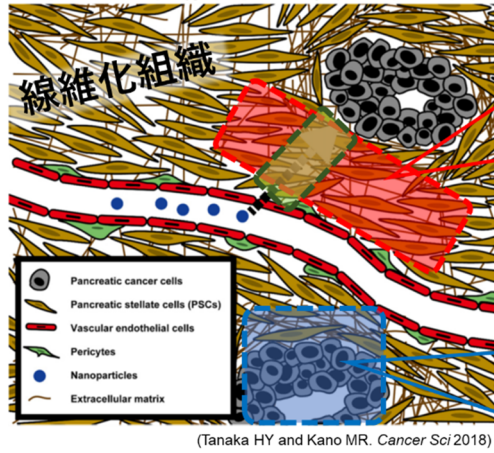
2) 線維化割合を自在に制御可能な膵がん微小環境モデルの構築

上記の線維化組織モデルに膵がん細胞を種々の比率で混合し、線維化の占有割合 (ヒト膵がんでは 40-90%) の異なるがん組織を再現性よく作り分けることに世界で初めて成功しました (*Biomaterials* 2020;**251**:120077)。この膵がん微小環境モデルの利点①は、腫瘍細胞の有無による線維芽細胞の挙動の違いを同一条件下で比較できることです。これを活かし、がん関連線維芽細胞 (CAF) 分化の機序解析に取り組んでいます。たとえば、筋線維芽細胞性 CAF (myCAF) の分化には、線維芽細胞における YAP および SMAD2/3 の協調的活性化が重要であることを報告しました。また、利点②は、腫瘍細胞と線維芽細胞とを独立して実験的に制御可能であるため、これら細胞間のクロストークを細胞種毎に詳細に解析できることです。この点を活かし、現在、線維芽細胞による腫瘍細胞の増殖・生存・薬剤応答性の制御機序の解析を進めています。

今後の展望

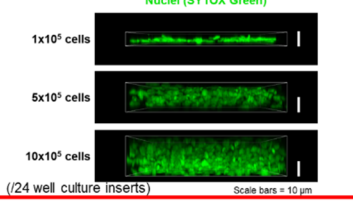
上述のモデルを利活用した機序解析や薬剤スクリーニングを進めるとともに、*in vitro* においては細胞種の追加や足場物性の制御等を介したモデルのさらなる精緻化を進め、さらに *in vitro* で構築した立体培養組織の *in vivo* への移植技術を開発したいと考えています。以上を通じ、膵がん線維化微小環境を再現する実験基盤を確立し、その形成に関わる分子機序を解明することで、線維化障壁の克服戦略の確立を目指します。

膵がんの線維化微小環境：模式図

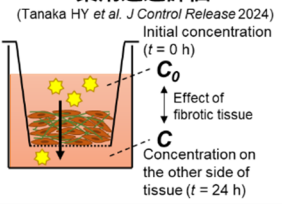


(Tanaka HY and Kano MR. *Cancer Sci* 2018)

厚みの制御 (Tanaka HY et al. *Biomaterials* 2019)



薬剤送達評価



線維化割合の制御・クロストーク解析

(Tanaka HY et al. *Biomaterials* 2020)

