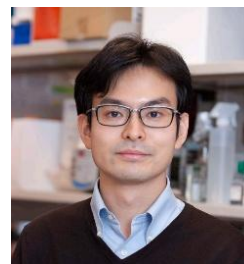


奨励賞受賞者の横顔紹介

受賞年度【領域】：2026 年度【基礎】

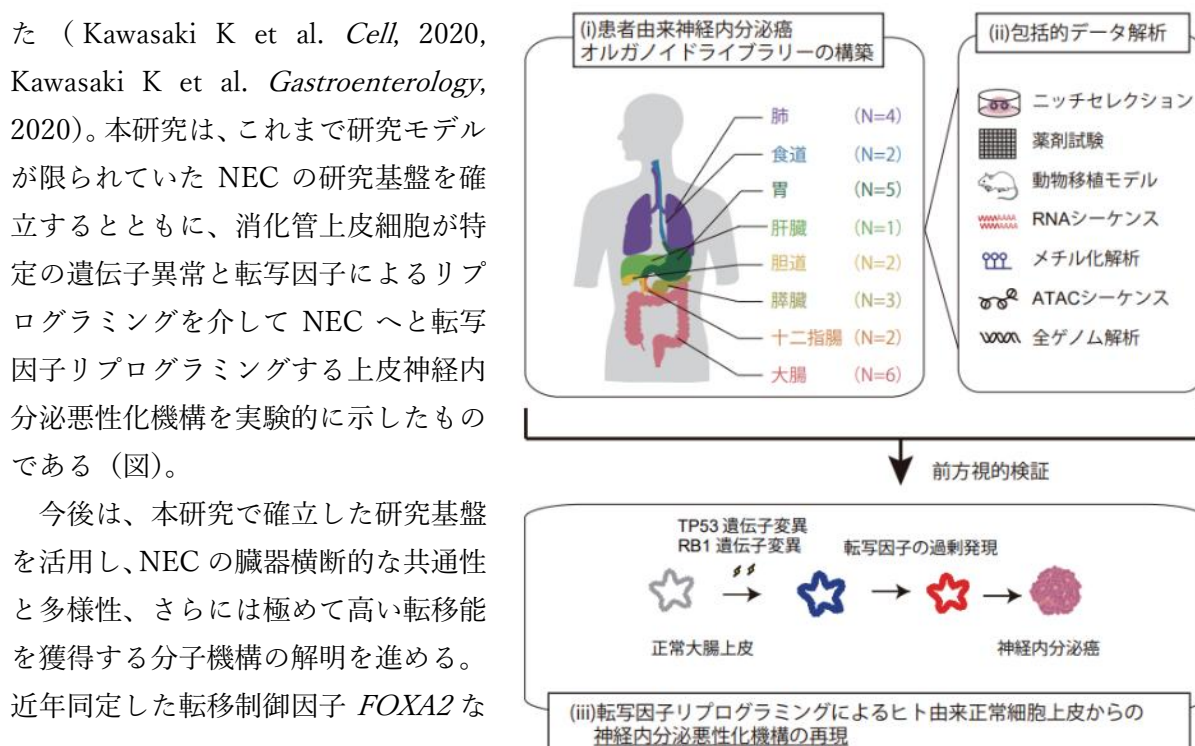
受賞者氏名（所属先）：川崎 健太（慶應義塾大学医学部腫瘍センター）

受賞課題：オルガノイド培養技術を用いた上皮神経内分泌悪性化機構の解明



【研究内容紹介】

がんはその病理組織形態から腺癌、扁平上皮癌、神経内分泌癌（NEC）などに分類される。なかでも NEC は、様々な臓器に発生し、極めて高い悪性度と転移能を示すがんである。その予後の悪さから十分な臨床検体の収集が難しく、研究モデルの不足が病態解明と新規治療開発のボトルネックになっていた（Kawasaki K et al. *Dis Model Mech*, 2018）。本研究では、この課題を克服するため、少量のヒト腫瘍組織から長期的な培養・増殖が可能なオルガノイド技術に着目した。患者由来 NEC オルガノイドを樹立し、計 25 株からなる研究リソースライブラリーを構築した。さらに、樹立したオルガノイドをマウスに移植し、ヒト腫瘍との組織学的類似性や薬剤反応性を検証し、ヒト NEC の生物学的特性を再現する実験モデルとしての有用性を示した。続いて、これらのモデルを対象に全ゲノムシーケンス、RNA シーケンス、ATAC シーケンスなどの統合的解析を実施した。その結果、NEC では *TP53* および *RB1* の遺伝子異常が高頻度に認められること、また特定の転写因子の発現に基づいて複数の分子サブタイプに分類できることを明らかにした。さらに、これらの解析から得られた NEC の特徴的プロファイルをもとにヒト正常大腸上皮オルガノイドに CRISPR/Cas9 を用いて遺伝子異常を導入し、候補転写因子を強制発現させた。その結果、遺伝子異常と転写因子による細胞状態のリプログラミングを組み合わせることで、マウス生体内に NEC 様腫瘍を再現することに成功した（Kawasaki K et al. *Cell*, 2020, Kawasaki K et al. *Gastroenterology*, 2020）。本研究は、これまで研究モデルが限られていた NEC の研究基盤を確立するとともに、消化管上皮細胞が特定の遺伝子異常と転写因子によるリプログラミングを介して NEC へと転写因子リプログラミングする上皮神経内分泌悪性化機構を実験的に示したものである（図）。



今後は、本研究で確立した研究基盤を活用し、NEC の臓器横断的な共通性と多様性、さらには極めて高い転移能を獲得する分子機構の解明を進める。近年同定した転移制御因子 *FOXA2* な

どの知見も発展させ、NEC の本質的な病態理解と新規治療法の開発につなげることを目指す
(Kawasaki K et al. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, Kawasaki K et al. *Nat Commun*, 2025)。