

2024 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

研究担当者	安田浩之
研究機関名	慶應義塾大学
所属部署名	医学部呼吸器内科
役職名	准教授
研究課題名	非癌肺オルガノイドを用いた発癌プロセス本態解明と先制医療への応用
研究実施期間	2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

### 研究成果の概要

本研究の目的は、ヒトの肺上皮細胞（気道上皮細胞、肺胞上皮細胞）が「喫煙」や「年齢」という発癌因子の暴露を受ける過程で、どのように分子異常を蓄積し最終的に癌フェノタイプを獲得するに至るかの“発癌プロセス”を分子レベルで理解することである。また、その中から発癌プロセス早期の段階で介入可能な分子異常を同定し、発癌前に発症を予防する先制医療開発につなげることを目指している。

発癌プロセス過程で蓄積する分子異常と発癌フェノタイプの関係を理解する上では、様々な程度に発癌因子（喫煙や年齢）の暴露を受けたヒト由来の肺上皮細胞を、生きたまま、かつ、シングルクローンレベルで実験に使用することが必須である。そのため我々は、肺疾患手術検体から肺組織を取得し、気道上皮細胞、肺胞細胞に分けてオルガノイド培養を行う方法を開発した。シングルクローンからの拡大培養はしばしば困難であり、拡大培養を効率的に行うための培養条件の検討を繰り返し行い、現時点における最良の培養条件を決定した。決定した培養条件を用いて、0 歳から 88 歳までの患者からシングルクローン由来の肺上皮細胞オルガノイドを樹立した。樹立したオルガノイドから DNA を抽出し、全ゲノムシーケンスを行い、喫煙あるいは年齢の暴露によりどの程度体細胞変異が生じるのかを定量的に評価した。また、気道上皮細胞と肺胞上皮細胞によって遺伝子変異の入る程度の差の評価を行うとともに、変異が入る遺伝子の種類の違いを明らかにした。さらに、遺伝子変異シグネチャー解析を行い、気道上皮細胞と肺胞細胞で喫煙シグネチャーの入り方が異なることを見出した。本内容は、肺という同一臓器内であっても、年齢と喫煙の影響が気道上皮細胞と肺胞細胞の間で異なり、発癌に至るプロセスに違いがあることを表している。