

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	宝田剛志
研究機関名	岡山大学
所属部署名	学術研究院医歯薬学域 医学系
役職名	教授
研究課題名	四肢ヒト化マウスの開発によるがん研究のイノベーション
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

本研究では、「ヒト多能性幹細胞による生体医工学」×「がん研究（肉腫）」×「生殖工学（胚盤胞補完法）」といった、別々の分野の取り組みを融合させ、四肢ヒト化マウスを作製し、同所性のヒト肉腫モデルを構築することを目的としている。本目的を達成するためには、まず、肉腫の起源となるヒト肢芽間葉系細胞およびその分化系譜上の細胞に、人為的摂動（融合遺伝子の導入、がん抑制遺伝子の抑制など）を加えることで、ヒト発がん過程（＝肉腫化）を再現することが必要である。このことで、どのような起源細胞がどのような遺伝子異常が加わることで悪性化するのかを理解でき、その悪性過程を分子レベルで紐解くことができる。本年度は、第一年次で確立した「ヒト肢芽間葉系細胞を用いた肉腫のバイオエンジニアリング系」に基づき、正常細胞から腫瘍細胞への悪性化プロセスを分子的に可視化し、肉腫におけるがん階層構造を解明することを目的とした解析を実施した。具体的には、造腫瘍性が確認された条件において、遺伝子摂動の前後を比較しながら、Bulk RNA-seq、ATAC-seq を実施し、悪性化の分子機構を網羅的に解析した。また、single cell RNA-seq 解析と空間トランスクリプトーム解析を組み合わせることで、ヒト正常細胞がどのような階層構造を経て腫瘍細胞へと変化するのかを、組織レベルで描写することに成功した。これらの結果より、従来の臨床検体では捉えられなかった早期腫瘍化に関与する分子群が抽出され、新たな治療標的候補の同定に向けた足掛かりが得られた。一方、四肢ヒト化マウス作製に向けては、今後の胚盤胞補完実験に備え、GFP 標識マウス iPS 細胞株を新たに樹立し、キメラ形成に必要なマーカー分子の発現解析を行った。また、胚盤胞補完法に必要なマイクロマニピュレーターを用いた胚盤胞へのインジェクション手技の習得を進め、技術基盤の整備を着実に進めた。