

2025 年度 難治疾患共同研究拠点シンポジウムプログラム

2025 年 12 月 9 日（火） 10 : 00 - 11 : 50（オンライン開催）

- 10:00-10:05 開会の辞 佐々木 雄彦 所長（東京科学大学）
- 10:05-10:30 アルツハイマー病の病態形成におけるグリア応答と脳-末梢連関
齊藤 貴志 先生（名古屋市立大学）
- 10:30-10:55 患者由来舌癌オルガノイドを用いた化学療法抵抗性メカニズムの解明
佐藤 元 先生（自治医科大学）
- 10:55-11:20 血液脳関門を一過的にゆるめ薬物を脳内送達する技術の開発
岡田 欣晃 先生（大阪大学）
- 11:20-11:45 膀胱癌患者由来オルガノイドの樹立と臨床応用
小川 佳宏 先生（九州大学）
- 11:45-11:50 閉会の辞 松田 憲之 副所長（東京科学大学）

10:05-10:30

アルツハイマー病の病態形成におけるグリア応答と脳-末梢連関

名古屋市立大学 脳神経科学研究所 認知症科学分野
教授 齊藤 貴志



認知症・アルツハイマー病（AD）は、進行性の認知機能障害であり、少子高齢社会における喫緊の社会問題となっている。疾患発症までの病理時系列では、老人斑の沈着（アミロイドβペプチド：Aβの蓄積）から神経原線維変化（過剰にリン酸化されたタウの蓄積）の形成、そして神経変性・細胞死に至るプロセスをAD continuumとして捉えるようになってきた。近年、ADを含む神経変性疾患の病態形成にグリア細胞が重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。また、RNAseq解析からも、細胞に発現する遺伝子パターンにより様々なタイプのミクログリアに分類できることが分かってきた。興味深いことに、Aβ病理とタウ病理におけるミクログリアの性質は異なるようで、病理特異的なミクログリアサブタイプの存在を示唆している。我々は、Aβ病理、タウ病理のそれぞれを呈するモデルマウスを用いて、グリア応答の起点となるサイトカイン/ケモカインの探索を行った。その結果、各病理に連動してそれぞれ異なるサイトカイン類が発現することを明らかにした。一方、それらサイトカインに応答して、末梢免疫系の細胞が脳内で増加し、病態に影響している可能性も明らかになってきた。認知症は全身性の疾患と捉えて、脳-末梢連関の視点から研究する必要があるかもしれない。本シンポジウムでは、我々の最近の解析結果を紹介し、これらの点について議論を深めたい。

【略歴】

<学 歴>

1989年4月～1992年3月：熊本県立宇土高等学校

1992年4月～1996年3月：熊本大学薬学部

1996年4月～1998年3月：熊本大学大学院薬学研究科（薬学修士）

1998年4月～2002年3月：大阪大学大学院医学系研究科（医学博士）

<職 歴>

2002年4月～2011年10月：理化学研究所・脳科学総合研究センター

神経蛋白制御研究チーム 研究員

2011年11月～2019年6月：同所属・副チームリーダー

2012年10月～2016年3月：JST さきがけ研究者（慢性炎症領域）（兼任）

2019 年 7 月～現在：現職

2020 年 4 月～現在：名古屋大学 環境医学研究所・客員教授（兼任）

<賞 罰>

- ・ 第 15 回武田科学振興財団シンポジウム・優秀発表賞（2008 年）
- ・ 日本生化学会・奨励賞（2012 年）
- ・ 文部科学大臣表彰・若手科学者賞（2013 年）
- ・ 日本認知症学会・学会賞（2015 年）
- ・ Highly Cited Researcher 2022 (Clarivate)に選出
- ・ Highly Cited Researcher 2023 (Clarivate)に選出
- ・ Highly Cited Researcher 2025 (Clarivate)に選出

10:30-10:55

患者由来舌癌オルガノイドを用いた化学療法抵抗性メカニズムの解明

自治医科大学医学部歯科口腔外科学講座
シニアレジデント（兼）臨床助教 佐藤 元



腫瘍組織は多様な癌細胞クローンの集合体であり、この腫瘍内の癌細胞不均一性は、治療抵抗性が生じる要因となる。従来、非臨床ヒト癌モデルとして用いられてきた癌細胞株は、この腫瘍内不均一性を再現しないことや、各患者由来の癌細胞株が作出できないため、患者間の癌の多様性が解析できない欠点がある。一方、ヒト癌オルガノイドは、腫瘍内不均一性、患者間の癌多様性を再現する新たな非臨床ヒト癌モデルであり、各患者の癌に特徴的な性状解明や効果的な薬剤探索が可能である。

我々はこれまでに、東京科学大学難治疾患研究所生体防御学分野との共同研究により、未治療舌癌患者の癌組織から、培養・増幅可能な舌癌オルガノイドを作出する手法およびそれらを長期凍結保存する手法を確立した。同手法を用いて、多症例の舌癌患者から癌オルガノイドライブラリーを構築した（樹立効率82%）。同手法により、リンパ節転移舌癌や舌癌以外の口腔癌やからもオルガノイドの作出が可能であることも確認している。

舌癌治療では、他の癌種同様、治療後の再発が大きな課題である。舌癌では、手術後の病理組織学的所見にて再発・転移リスクが高い症例に対し化学放射線治療を行う（根治治療）。しかしながら、根治治療後も24~46%の患者で癌の再発が報告されている（J Oral Maxillofac Surg 2013 71:775）。したがって、根治治療下においてわずかな癌細胞が生き延びる機構を解明し、当該残存癌細胞を駆逐できれば、治療成績の向上につながることが予想される。興味深いことに、樹立した舌癌オルガノイド株は、臨床治療に使われる化学療法剤に対する感受性が患者ごとに極めて多様であり、また、この性質は継代によっても安定的に維持されることを確認した。さらに、化学療法剤感受性と化学療法剤耐性舌癌オルガノイドの比較解析の結果、化学療法耐性の分子基盤が明らかになった（Dev.Cell 2025 3;60）。

【略歴】

オルガノイドの比較解析の結果、化学療法耐性の分子基盤が明らかになった

2018年3月 東北大学歯学部卒業

2019年4月 自治医科大学附属病院歯科口腔外科・矯正歯科 研修医

2021年4月 自治医科大学大学院医学研究科博士課程 入学

5月 東京医科歯科大学（現 東京科学大学） 難治疾患研究所生体防御学分野

2025年3月 自治医科大学大学院医学研究科博士課程 修了

4月 自治医科大学医学部歯科口腔外科学講座

入局 シニアレジデント（兼）臨床助教

10:55-11:20

血液脳関門を一過的にゆるめ薬物を脳内送達する技術の開発

大阪大学大学院薬学研究科 准教授 岡田欣晃



血液脳関門は、脳血管が持つ強いバリア機能であり、異物の侵入から脳を守っている。しかし、血液脳関門は薬物の脳内移行をも妨げるため、新しい脳疾患治療薬の開発の障壁となっている。そこで我々は、血液脳関門を一過的にゆるめ、薬物の脳内移行を促進する技術を開発しようと考え、脳血管内皮細胞間の接着を担う Claudin-5 に結合する分子を探索してきた。

まず Claudin-5 に結合する抗体を作製し、マウスに投与したところ、トレーサー分子の脳内送達が増進された。このことから、Claudin-5 結合分子を用いて薬物の脳内送達を促進できることが示された。一方で、抗体の強く持続的な作用に起因すると考えられる副作用が誘導された。この結果から、安全な薬物送達技術の開発には、より緩和な活性を持つ Claudin-5 結合分子の取得が必要であることが示唆された。そこで独自のスクリーニング系を用いた化合物の探索を行い、Claudin-5 binding small molecule (CL5B) を同定した。CL5B は Claudin-5 の局在を変化させ、血管内皮細胞間にすき間を作るメカニズムで血管内皮細胞シートの透過性を亢進させた。さらに、CL5B はマウスの血液脳関門を短時間だけゆるめ、低・中分子薬を脳特異的に送達した。さらに CL5B は既存薬の脳内送達を促進し、脳疾患モデルマウスの病態を緩和させた。以上本研究を通じ、Claudin-5 に結合する低分子化合物を用いて血液脳関門を一過的にゆるめ、薬物の脳内移行を促進する新たな技術を確立できた。今回のシンポジウムでは、その詳細について紹介したい。

【略歴】

1994-1998 年 大阪大学 薬学部 製薬化学科
2000-2003 年 大阪大学 大学院薬学研究科 博士後期課程
2003-2006 年 Harvard Medical School 研究員
2006-2012 年 大阪大学 大学院薬学研究科 助手・助教
2012-現在 大阪大学 大学院薬学研究科 准教授
2021-現在 大阪大学 感染症総合教育研究拠点（兼任）

10:55-11:20

膵癌患者由来オルガノイドの樹立と臨床応用

九州大学大学院医学研究院

病態制御内科学分野（第三内科）

主幹教授 小川 佳宏



膵癌の5年生存率は10%程度であり、極めて予後不良である。近年、遺伝子発現解析によるサブタイプ分類が注目されている。具体的には比較的予後良好な“Classical type”と予後不良な“Basal-like type”に大別されるが、単一細胞トランスクリプトーム（scRNA-seq）解析により同一腫瘍内に両サブタイプが混在し、病期の進行に伴い“Classical type”から“Basal-like type”への移行が示唆されている。サブタイプ分類は薬剤感受性や転移・予後と密接に関連するため、膵癌診療のブレークスルーになる可能性があるが、十分な臨床応用には至っていない。

我々は既に、超音波内視鏡下生検（EUS-FNA）より得られた膵癌検体から患者由来オルガノイド（patient-derived organoid: PDO）の樹立に成功し、形態的特徴に基づいて短期間で“Classical type”と“Basal-like type”が分類可能であること、本形態分類が治療効果や予後に関連することを見出した。本研究において樹立した膵癌 PDO の RNA-seq 解析により、“Basal-like type”に対応する膵癌 PDO では、KRAS 下流シグナル、上皮間葉転換（EMT）、免疫逃避関連経路の活性化が認められ、このうち遺伝子発現が亢進する膜タンパク質 EMP1（Epithelial Membrane Protein 1）を同定した。EMP1 をノックアウトした KPC マウス由来膵癌細胞では増殖能・浸潤能・薬剤抵抗性が軽減し、“Basal-like type”関連経路の遺伝子発現が抑制された。TCGA-PAAD データとヒト PDO 解析において、EMP1 高発現群は予後不良で薬剤抵抗性であった。以上により、EMP1 は“Basal-like type”膵癌の悪性形質に関与することが示唆された。

本講演では、膵癌 PDO を用いたサブタイプ分類と治療標的スクリーニングに関する最近の取り組みを紹介する。

【参考文献】

1. K. Matsumoto et al. Patient-derived organoids of pancreatic ductal adenocarcinoma for subtype determination and clinical outcome prediction. **J. Gastroenterol.** 59: 629-640, 2024.
2. A. Ohno et al. Role of the transmembrane protein, epithelial membrane protein 1, in the pathogenesis of pancreatic ductal adenocarcinoma. In submission, 2025.

【略歴】

1987 年 京都大学医学部卒業

1989 年～1993 年 京都大学大学院医学研究科博士課程（内科系）

1993 年～1994 年 同大学医学部内科学第二講座 医員

1994 年 同大学医学博士（内科学）

1994 年～1997 年 日本学術振興会 特別研究員

1997 年～2003 年 京都大学医学部附属病院内分泌・代謝内科 助手

2003 年～2012 年 東京医科歯科大学難治疾患研究所分子代謝医学分野 教授

2011 年～2017 年 同大学大学院医歯学総合研究科分子内分泌代謝学分野 教授

2017 年～2019 年 同大学大学院医歯学総合研究科分子細胞代謝学分野 教授

2016 年～2020 年 名古屋大学 客員教授

2016 年 9 月～ 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野（第三内科） 教授

2016 年 9 月～ 同大学病院内分泌代謝・糖尿病内科 肝臓・膵臓・胆道内科 科長

2020 年～ 東海国立大学機構 客員教授

2022 年～ 九州大学 主幹教授

2024 年～ 東京医科歯科大学 名誉教授