

B20211230_01_Purdue

ヒトの細胞 でできた「タイムマシン」で膵臓ガンの進行を逆転

膵臓ガンが極めて致死性が高いのは、それが密かに、素早く広がるからである。パデュー大学の研究者が構築した「タイムマシン」は、ガンが膵臓全体に広がる前に、それを逆転させる方法を示している。

「この研究成果は、新たな遺伝子治療、薬剤の設計可能性を開くものである。われわれは、ガン細胞を正常状態に変換できるからだ」とパデューガン研究センタープログラムリーダー、**Bumsoo Han** は話している。

Han の研究室が構築したタイムマシンは、消化酵素を作り、小腸に分泌する腺房という膵臓構造の実物そっくりの再生である。膵臓ガンは、慢性炎症から発症する傾向がある。つまり、突然変異によりこれらの消化酵素が膵臓そのものを消化する時に起こる。

これらの酵素を生成するガン性腺房細胞の再プログラムに間に合うように逆転させる方法があるなら、膵臓を完全にリセットできる。

過去 10 年、パデュー大学生物化学部、**Stephen Konieczny** 名誉教授は、潜在的なリセットスイッチ、**PTF1a** と呼ばれる遺伝子を研究してきた。

「**PTF1a** 遺伝子は、正常な膵臓の発達には絶対に重要である。**PTF1a** 遺伝子が欠如していれば、膵臓を発達させることはできない。だから、われわれの全体構想は、**PTF1a** 遺伝子を膵臓ガン細胞で反転させると、何が起こるか。ガンの表現型を逆転させられる。実に、それこそ、まさに起こることである」と **Konieczny** は説明している。

同氏は、**Han** のラボと協働して、腺房の実在的モデル、つまりタイムマシンで、それらをテストすることで分子生物学研究におけるこの成果を次のレベルに押し上げた。研究成果は、**Lab on a Chip** に発表された。

研究者は、一般に、動物モデルで可能な膵臓ガン処置アプローチを調べるが、動物で膵臓ガンが発達するのに数ヶ月かかる。微小環境でガンの発達と処置コンセプトを研究する方法は現実的であり、これなら時間の節約となり、研究者はモデルの制御がより上手にできる。

パデュー大学の研究者が開発したモデルは、細胞で覆われた円形キャビティ、つまり腺房の解剖学的複雑さを正確に取得するという主要な課題を克服している。

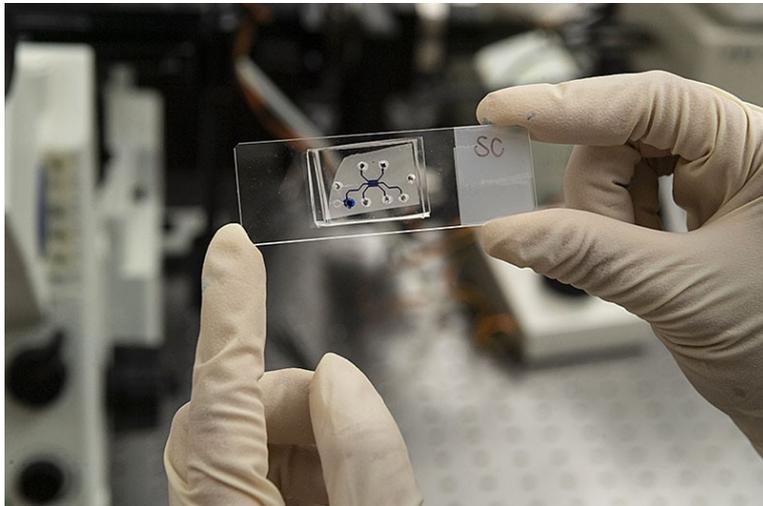


図 1 この顕微鏡スライドのガラスプラットフォーム内に、膵臓ガンの広がりに関与する 2 つの解剖学的構造を再現した (Purdue University photo/John Underwood)。

「技術的観点から、この種の 3D キャビティを造ることは容易ではない。よって、このキャビティを造る方法を考案することがイノベーションそのものである」(Han)。

Han のラボは、すでに、別の膵臓構造、ダクト(管)の現実的モデル作ることを経験していた。ダクトとは、ガンが腺房から現れた後に成長する箇所である。研究チームは、この知見を採用して、2 ステップ、“ビスカスフィンガリング”プロセスでダクトと腺房の両方を作る新しい技術を開発した。

その機能方法は以下の通りである。モデルは、顕微鏡スライド上にある切手サイズのガラスプラットフォームで、相互接続した 2 つのチャンバーを持つ。コラーゲン溶液を 1 つのチャンバーに入れて、膵臓管(ダクト)の指のような形状を満たすと、それが膨らみ、拡大して第 2 チャンバーに腺房のキャビティ構造を作る。

ガン性ヒト細胞をその腺房チャンバーに落とすことで、そのモデルはさらに

現実的になった。**Konieczny** のラボは、膵臓幹細胞細胞の **PTF1a** 遺伝子を操作して、抗生物質で一般に使用されている化合物、ドキシサイクリンが存在する中で活性化する。その遺伝子が活性化されると、その細胞は、**Han** のモデルで腺房の残りの部分を構築し始める。細胞はもはやガン性ではなく、再プログラムされたということを示している。

「このモデルでは、ガン性細胞がリプログラムされただけでなく、初めて、腺房の正常な **3D** 構造を示すことができた。それは、健康な膵臓に見るのと同じ構造に酷似している」と **Konieczny** は話している。

Han のラボは現在、これらの成果に基づいて可能な遺伝子療法を探求する実験を行っている。