

泌尿器がん患者由来三次元スフェロイド培養 モデルの樹立とその応用

井上 聡

東京都健康長寿医療センター研究所・システム加齢医学
埼玉医科大学ゲノム医学研究センター・遺伝子情報制御

難治がんは当初より治療が奏功しない場合もあれば、治療に対して抵抗性を獲得して耐性となる場合も数多い。これらのがんをコントロールするためには、がんが増殖・悪性化し、治療抵抗性を獲得するメカニズムを明らかにすることが重要である。それらのメカニズムは、患者・がんごとに多様性を有し、その解明と臨床応用においてPDX (patient-derived xenograft) をはじめとする患者由来がんモデルが強力なツールとなりうる。本講演では、患者由来の腫瘍組織より、がん悪性化に重要な役割を担うとされるがん幹細胞様細胞 (CSC) 分画の濃縮に好適な三次元スフェロイド培養系を用いてがん細胞培養と PDX を樹立して解析を進めている最近の実績を中心に報告する。

我々は、泌尿器がんについて患者由来がん細胞 (patient-derived cancer cells: PDC) 培養とがん移植 PDX モデルを確立し、新たな治療標的の探索や、治療モデルとしての活用、患者の個性に合わせた精密医療への応用について研究している。ここでは、男性がんの代表として若年男性で最も多い精巣がんについて、またもう一つの泌尿器がんとして膀胱がんについても取り上げて、最新の研究成果について報告する。精巣がんには予後不良の難治がんの一群を含むとともに、治療が奏功しても不妊の問題が生ずるなどのことから、実臨床に近いモデルが待たれていた。我々は精巣がん患者の組織から三次元スフェロイド培養系による PDC とそれを超免疫不全マウスに移植した移植した PDX モデルを初めて確立した。病理学的に、PDX 腫瘍は概ね患者腫瘍組織と同様の組織学的特徴を保持していた。病態メカニズムとしては、複数の PDC において低酸素関連シグナルが増強しており、そのことを基に新しい標的因子とそれに対する新規診断・治療法の可能性を示すことができた。一方で、その他の泌尿器がんに関しても、患者由来組織から三次元培養を行い長期培養可能な PDC および PDX を樹立できている。患者由来膀胱がんの系では、ALDH1A1 のレチノイン酸合成を介するがん幹細胞性維持に関わる新しいメカニズムを明らかにした。これらの系から、難治がん病態メカニズムの解明を進め、新規治療薬の効果を検証している。がん三次元培養系は実臨床におけるがん多様性を反映するヒト病態に近い実験系として、新たな診断・治療法の開発に応用でき、精密医療への応用が期待される。

[References]

1. Namekawa T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Suzuki T, Okamoto K, Ichikawa T, Yano, A, Kawakami S, Inoue S: ALDH1A1 in patient-derived bladder cancer spheroids activates retinoic acid signaling leading to TUBB3 overexpression and tumor progression. *Int J Cancer* (in press).
2. Shiba S, Ikeda K, Suzuki T, Shintani D, Okamoto K, Horie-Inoue K, Hasegawa K, Inoue S: Hormonal regulation of patient-derived endometrial cancer stem-like cells generated by three-dimensional culture. *Endocrinology* (in press).
3. Namekawa T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S: Application of prostate cancer models for preclinical study: Advantages and limitations of cell lines, patient-derived xenografts, and three-dimensional culture of patient-derived cells. *Cells* 8(1), 2019.
4. Takayama K, Suzuki T, Fujimura T, Takahashi S, Inoue S: COBL1 modulates cell morphology and facilitates androgen receptor genomic binding in advanced prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115(19):4975-4980, 2018.
5. Takayama K, Suzuki T, Fujimura T, Yamada Y, Takahashi S, Homma Y, Suzuki Y, Inoue S: Dysregulation of spliceosome gene expression in advanced prostate cancer by RNA-binding protein PSF. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114(39):10461-10466, 2017.
6. Takayama K, Misawa A, Suzuki T, Takagi K, Hayashizaki Y, Fujimura T, Homma Y, Takahashi S, Urano T, Inoue S: TET2 repression by androgen hormone regulates global hydroxymethylation status and prostate cancer progression. *Nat Commun* 6, 8219, 2015.
7. Ikeda K, Shiba S, Horie-Inoue K, Shimokata K, Inoue S: A stabilizing factor for mitochondrial respiratory supercomplex assembly regulates energy metabolism in muscle. *Nat Commun* 4, 2147, 2013.



Satoshi Inoue, MD, PhD

Chief, Systems Aging Science & Medicine, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

1985 M.D., University of Tokyo
 1992 Ph.D., Graduate School of Medicine, University of Tokyo
 1993 Assistant Professor, Dept. of Geriatrics, University of Tokyo Hospital
 1995 Research Associate, Gene Expression Laboratory, The Salk Institute for Biological Studies, CA
 1998 Assistant Professor, Dept. of Geriatric Medicine, University of Tokyo
 2006-2015 Professor, Dept. of Anti-Aging Medicine, University of Tokyo
 2002-Present Head, Div. of Gene Regulation and Signal Transduction, Research Center for Genomic Medicine, Saitama Medical University
 2016-Present Chief, Dept. of Systems Aging Science and Medicine, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology