

# 患者由来膵癌細胞を用いた 三次元的癌組織の人為的創出

関根 圭輔

横浜市立大学 医学部 臓器再生医学

癌細胞社会を理解するためには、癌細胞のみならず間質に存在する間葉系細胞、血管内皮細胞など、癌を構成する様々な細胞の理解が必須である。膵癌は特に間質が豊富であり、豊富な間質が膵癌の治療抵抗性および予後と深く関わる事が知られている。一方、近年、膵癌において間質のみを標的とした治療はむしろ膵癌を増悪させることが明らかとなってきている。そのため、単に間質を標的とするのではなく、膵癌細胞-間質相互作用を理解し、制御することが重要であると考えられる。膵癌細胞-間質の相互作用の解析、膵癌の薬剤感受性の正確な評価のためには膵癌間質を再現可能な培養系の構築が必須である。

我々はこれまでにヒト組織を構成する複数の細胞間の立体的な相互作用を再現することで機能臓器の創出技術を開発してきた。すなわち、ヒト iPS 細胞由来肝内胚葉、血管内皮細胞、間葉系細胞を一定の条件で共培養することにより自律的な細胞凝集が生じ、肝臓原基 (iPSC 肝芽) が誘導されることを明らかにした (Takebe T, Sekine K et al, *Nature*, 2013; Takebe T, Sekine K et al, *Cell Reports*, in press, Camp JG, Sekine K et al, *Nature* 2017)。

そこでこの技術を立体的ながん組織の人為的な再構成に応用し、患者由来プライマリ膵癌細胞より間質を含むヒト膵癌組織 (膵癌オルガノイド) を再構成することに成功した。膵癌オルガノイドの in vitro における薬剤感受性を評価したところ、癌細胞単独群に比べ、膵癌の治療薬であるゲムシタビンを含む複数の薬剤への感受性が大きく低下することが明らかとなった。膵癌オルガノイドを免疫不全マウスに移植すると、間質ならびに膵管構造を有した膵癌ゼノグラフトが形成され、in vivo においても薬剤感受性が大きく低下することが明らかとなった。これらのことから膵癌オルガノイドは膵癌患者でみられる高い治療抵抗性を再現可能であり、膵癌の治療薬の開発に有効な手法となると期待される。

## 【文献】

1. **Sekine K**<sup>†</sup>, Camp JG<sup>†</sup>, Gerber T, Loeffler-Wirth H, Binder H, Gac M, Kanton S, Kageyama J, Damm G, Seehofer D, Belicova L, Bickle M, Barsacchi R, Okuda R, Yoshizawa E, Kimura M, Ayabe H, Taniguchi H, Takebe T\*, Treutlein B\*  
† equal contribution., \* corresponding author. Multilineage communication regulates human liver bud development from pluripotency. *Nature* 546:533-538. (2017)
2. Takebe T, **Sekine K**, Enomura M, Koike H, Kimura M, Ogaeri T, Zhang RR, Ueno Y, Zheng YW, Koike N, Aoyama S, Adachi Y, Taniguchi H. Vascularized and functional human liver tissue from an induced pluripotent stem cell-derived organ bud transplant. *Nature* 499(7459):481-484. (2013)
3. Takahashi Y, **Sekine K**, Kin T, Takebe T, Taniguchi H. Self-condensation culture enables vascularization of tissue fragments for efficient therapeutic transplantation. *Cell Reports* 23:1620-1629. (2018)
4. Takebe T, **Sekine K**, Kimura M, Yoshizawa E, Ayano S, Koido M, Funayama S, Nakanishi N, Hisai T, Kobayashi T, Kasai T, Kitada R, Mori A, Ayabe H, Ejiri Y, Amimoto N, Yamazaki Y, Ogawa S, Ishikawa M, Kiyota Y, Sato Y, Nozawa K, Okamoto S, Ueno Y, Taniguchi H. Massive and reproducible production of liver buds entirely from human pluripotent stem cells *Cell Reports* 21(10):2661-2670. (2017)



関根 圭輔

横浜市立大学 医学部 臓器再生医学

2000年 東京大学大学院農学生命科学研究科修了 博士(農学)  
2000年 東京大学分子細胞生物学研究所機能形成分野助手  
2009年 横浜市立大学大学院医学研究科臓器再生医学助教  
2018年 同 講師