

患者由来がん培養細胞を用いた 抗がん剤の評価

高木 基樹

福島県立医科大学 医療-産業トランスレーショナルリサーチセンター

医療-産業トランスレーショナルリサーチセンターで行われている福島医薬品関連産業支援拠点化事業(福島事業)は、生体試料を収集・保存し、それらをそのまま研究機関等に提供する、いわゆる「バイオバンク事業」とは異なり、希少かつ微量な生体試料を、1) 情報に変換する、2) 加工して増やす(がん組織由来培養細胞や担がんマウスなど)、3) 極微量試料の解析技術を開発する(DNA マイクロアレイやタンパク質マイクロアレイなど)、ことにより最大限に活用することを目指している。さらに、これらの情報、生体由来加工試料、解析技術等を利用し、化合物の薬効・毒性評価システム開発や疾患マーカー探索にも取り組んでいる。

これらの研究の一環として、患者のがん組織を活用し、がん組織の状態を反映した抗がん剤評価モデルの開発を行っており、patient-derived tumor xenograft (PDX) モデルの作製、さらには長期培養が可能ながん組織由来培養細胞塊(patient-derived tumor organoid, PDO)の作製を進めている。本事業における“樹立”とは、PDX では生着や維持、PDO では長期培養が可能であることに加えて、網羅的遺伝子発現解析により元のがん組織と、作製したモデルの遺伝子発現プロファイルの類似性の高さを指標に樹立の可否を判断している。現在までに、PDX モデルは100系統以上、PDO モデルは80系統以上の作製が完了している。本事業で樹立したPDXとPDOを、それぞれF-PDXとF-PDOと名付けた。

本講演では、F-PDO 樹立方法とそれらの特性解析、F-PDO を用いたハイスループットアッセイ系の構築について紹介する。我々は肺がん、卵巣がん、子宮体がん等の組織から6ヶ月以上培養可能なF-PDOを樹立した。ほとんどのF-PDOは浮遊培養で樹立・維持し、その構造は特徴的な構造を有している。また、F-PDOと元のがん組織の網羅的遺伝子発現解析と全エクソーム解析を行い、元のがん組織と比較したところ、長期培養後においてもF-PDOの遺伝子発現プロファイルは元のがん組織に類似していた。さらに、がん組織に特異的な変異がF-PDOでも維持されていた。これらのF-PDOを免疫不全マウスに移植し、造腫瘍性を確認しているが、おおよそ50%程度で生着が確認されている。

F-PDOを用いて、抗がん剤のハイスループットアッセイ系の構築を行った。PDOは、一般的に不均一な細胞塊を形成するため、96-wellや384-well plateへ正確かつ均等に播種することが難しく、ハイスループットアッセイに適していない。そこで、我々は樹立したそれぞれのF-PDOに適した細胞塊の小片化条件や高精度な播種方法を検討し、384-well plateでもアッセイ可能な系を構築した。このハイスループットアッセイ系を用いて、80種類程度の代表的な抗がん剤のF-PDOに対する増殖阻害活性を調べた。その結果、F-PDOと既存のがん細胞株との間で抗がん剤の増殖阻害活性のプロファイルに相違があり、F-PDOはがん患者での抗がん剤の薬効に類似した活性を示すことが明らかになった。今後は、さらに多種類のがん種からF-PDOの樹立とアッセイ系の構築を目指している。

【文献】

1. Tamura H, Higa A, Hoshi H, Hiyama G, Takahashi N, Ryufuku M, Morisawa G, Yanagisawa Y, Ito E, Imai JI, Dobashi Y, Katahira K, Soeda S, Watanabe T, Fujimori K, Watanabe S, and Takagi M. Evaluation of anticancer agents using patient-derived tumor organoids characteristically similar to source tissues. *Oncol Rep.*, in press.



高木 基樹

福島県立医科大学 医療-産業トランスレーショナルリサーチセンター

2001年 東京大学大学院 農学生命科学科 博士後期課程修了
 2001年 東京大学 分子細胞生物学研究所 博士研究員
 2002年 株式会社ジーンケア研究所 主任研究員
 2006年 バイオ産業情報化コンソーシアム 特別研究員
 2012年 福島県立医科大学 医療-産業トランスレーショナルリサーチセンター 准教授
 2014年-現在 福島県立医科大学 医療-産業トランスレーショナルリサーチセンター 教授