



2022年2月15日

報道関係者各位

慶應義塾大学薬学部

## 肝胆道がんの個別化医療に向けたオルガノイドの確立

### —国際多施設共同研究により将来的な展望を提示—

慶應義塾大学薬学部の齋藤義正教授らの研究グループは、米国・ジョンズホプキンス大学、英国・ケンブリッジ大学、オランダ・エラスムス医療センターとの国際共同研究により、肝胆道がんオルガノイドの樹立に成功した複数の施設において、オルガノイドの樹立成功率や樹立の成功に関わる因子を比較検討し、肝胆道がんオルガノイドの確立における現在の問題点、解決策、改善のための将来的な展望を提示しました。本研究成果は、2022年2月10日（米国東部時間）に国際学術誌『Cancer Cell』電子版に掲載されました。

#### 1. 本研究のポイント

- ・国際多施設共同研究により、肝胆道がんオルガノイドの樹立成功率や樹立の成功に関わる因子を比較検討した。
- ・樹立成功率については、胆道がんが 37.2% (32/86)、肝細胞がんが 19.3% (17/88) であり、各施設間での樹立成功率に有意な差は認められなかった。また、大腸がんなどの他のがん種に比べ、肝胆道がんオルガノイドの樹立成功率が低いことが明らかになった。
- ・肝胆道がんオルガノイドの樹立における現在の問題点、解決策、改善のための将来的な展望を提示した。

#### 2. 研究の背景

肝胆道がんとは、肝臓の中に発生する肝細胞がんと胆汁の通り道である胆道に発生する胆道がんの総称であり、胆道がんには胆嚢がんも含まれます。その多くが手術や抗がん剤による完治が望めない難治性の悪性腫瘍であり、新しい治療法の開発が望まれています。特に、悪性腫瘍に対する抗がん剤の効果が個々の患者で異なるため、それぞれの患者に最適な薬剤を選択して治療を行う個別化医療（注1）の確立が期待されています。

近年、組織幹細胞やがん幹細胞を3次元で培養することで、生体内の組織や腫瘍を培養皿の中で再現するオルガノイド培養法（注2）が開発されました。患者由来の細胞を用いて樹立されたオルガノイドは、元の臓器や腫瘍の形態や特性を忠実に反映していることから、アバター（分身）ともいわれています。この患者由来のオルガノイドを用いることで、培養皿の中で治療薬の効果などを予測できることから、オルガノイドを用いた個別化医療が注目されています。

齋藤教授らの研究グループでは、これまでに難治性がんである胆道がんの患者より提供されたがん組織を用いてオルガノイドを樹立し、1年以上にわたり安定的に培養・維持することに世界に先駆けて成功しています（Saito Y et.al. Cell Rep. 27, 1265, 2019）。一方で、大腸がんなどの他のがん種に比べ、肝胆道がんオルガノイドの樹立成功率が低いことが課題となっています。本研究では、肝胆道がんの樹立に成功した複数の施設において、成功率や樹立の成功に関わる因子などを比較検討しました。

### 3. 研究の内容・成果

米国・ジョンズホプキンス大学、英国・ケンブリッジ大学、オランダ・エラスムス医療センターおよび慶應義塾大学との国際共同研究により、肝胆道がんオルガノイドの樹立に成功した複数の施設において、オルガノイドの樹立成功率や樹立の成功に関わる因子などを比較検討しました。

まず、全体の樹立成功率については、胆道がんが 37.2% (32/86)、肝細胞がんが 19.3% (17/88) であり、各施設間での樹立成功率に有意な差は認められませんでした。また、大腸がんなどの他のがん種に比べ、樹立成功率が低いことが明らかになりました。

次に、肝胆道がんオルガノイドの樹立の成功に関わる因子について検証するために、性別、検体の採取法、腫瘍の分化度、リンパ節転移の有無、肝硬変の有無、医療施設について検討を行いました。肝細胞がんについては、女性患者から樹立したオルガノイドの樹立成功率が有意に高い結果となりました。一方で、胆道がんについては、樹立成功率に関わる明らかな因子は認められませんでした (図 1)。

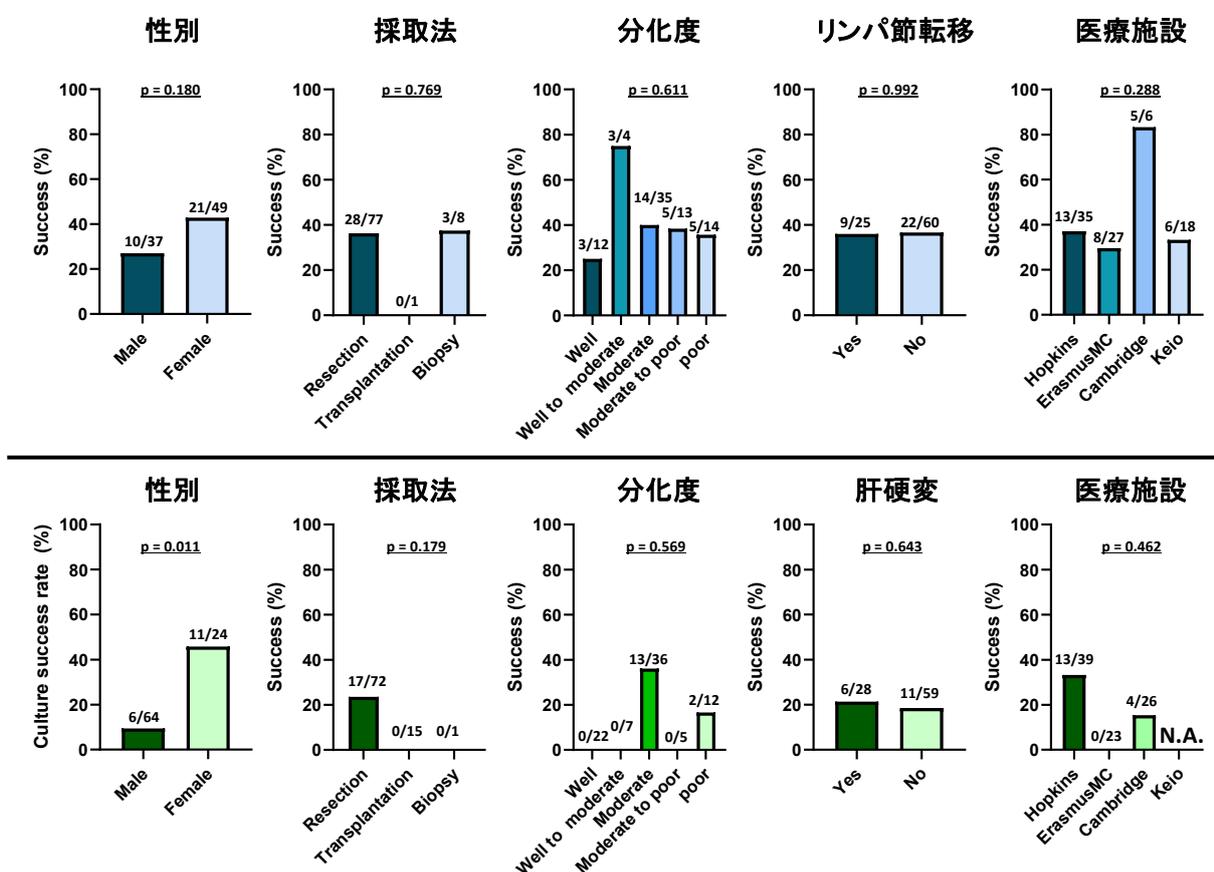


図 1. 胆道がん (上段) および肝細胞がん (下段) オルガノイドの樹立成功率と樹立の成功に関わる因子の検討。性別、検体の採取法、腫瘍の分化度、リンパ節転移の有無、肝硬変の有無、医療施設について検討を行った。肝細胞がんについては、女性患者から樹立したオルガノイドの樹立成功率が有意に高かった。一方で、胆道がんについては、樹立成功率に関わる明らかな因子は認められなかった。

Male: 男性, Female: 女性, Resection: 切除術, Transplantation: 移植, Biopsy: 生検, Well, 高分化, Moderate: 中分化, Poor: 低分化, Hopkins: ジョンズホプキンス大学, ErasmusMC: エラスムス医療センター, Cambridge: ケンブリッジ大学, Keio: 慶應義塾大学, N.A.: 該当なし

肝胆道がんオルガノイドの樹立に関する現在の課題と考えられる解決策の概要を図 2 に示しました。患者から提供された検体の取り扱い時間や輸送に関わる時間が長くなると、細胞の生存能力に影響を与える可能性があり、検体の輸送経路などを施設間で標準化する必要があると考えられます。また、オルガノイド培養に用いる培地の組成は、オルガノイドを安定的に培養・維持するために重要な因子であり、1細胞解析などにより増殖シグナル経路を確認することで、最適な培地を検討する必要があります。

肝胆道がんオルガノイドの樹立成功率が低い原因の 1 つに、混在している非がん細胞が、がん細胞よりも優位に増殖してしまう現象が確認されています。この問題を回避するために、形態によりがんオルガノイドのみをピペットで選別したり、非がん細胞には細胞毒性を示し、一部の遺伝子変異を有するがん細胞には毒性を示さない薬剤を利用して、がんオルガノイドのみを選別する必要があります。最後に、拡大培養したオルガノイドが本当に肝胆道がん由来であることを検証するために、マウスへの移植、遺伝子変異、ゲノム解析、長期培養などにより腫瘍性を確認する必要があります。

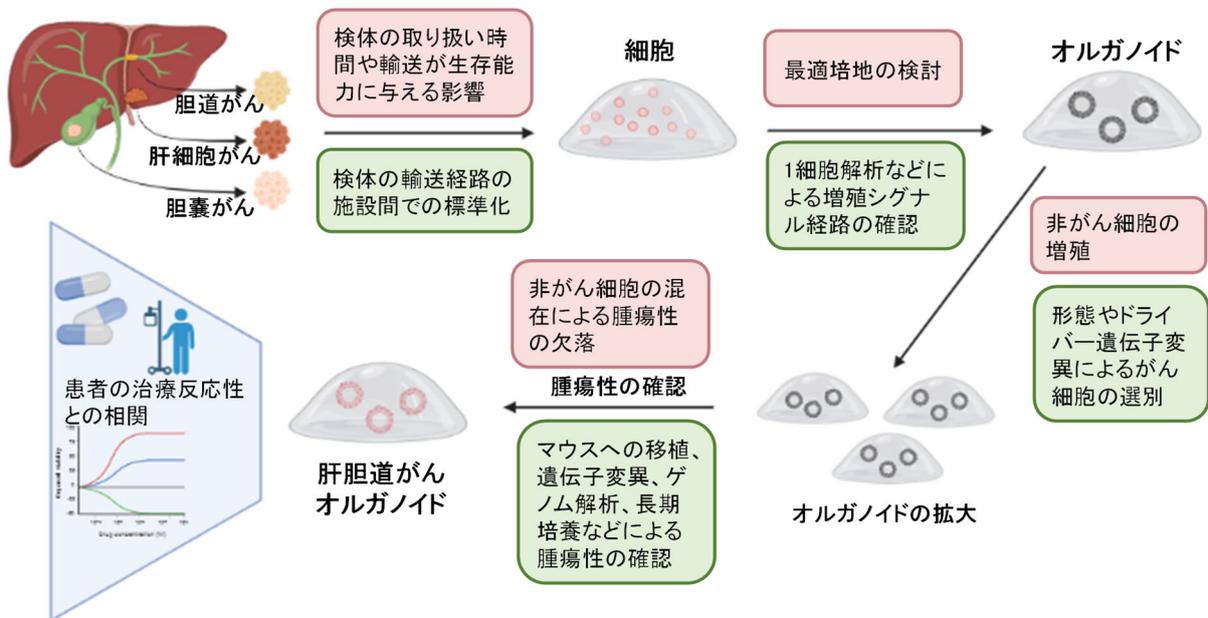


図 2. 肝胆道がんオルガノイドの樹立に関する現在の課題と解決策の概要。赤いテキストボックスは現在存在する課題を示しており、緑のテキストボックスは重要な検討事項や可能性のある解決策を示している。

#### 4. 今後の展望

樹立成功が確認された肝胆道がんオルガノイドは、治療薬の効果予測やバイオマーカーの探索などに利用できることから、肝胆道がん患者の個別化医療における強力なツールになると考えられます。本研究により提示された課題に対する解決策を実行することで、肝胆道がんオルガノイドの樹立成功率が向上し、難治性がんである肝胆道がん患者の治療成績や予後の改善に繋がることが期待されます。

<原論文情報>

タイトル : Hepatobiliary tumor organoids for personalized medicine: a multicenter view on establishment, limitations and future directions.

著者名 : Gilles S. van Tienderen\*, Ling Li\*, Laura Broutier\*, Yoshimasa Saito\*, Patricia Inacio, Meritxell Huch, Florin M. Selaru, Luc J.W. van der Laan, Monique M.A. Verstegen. (\*共同筆頭著者)

掲載誌名 : Cancer Cell (2022)

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.02.001>

本研究は、下記の支援を受けて行われました。

- ・国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) : 21jm0210080h0002
- ・独立行政法人日本学術振興会 (JSPS) : 20H03533

<用語説明>

(注1) 個別化医療 : 病気の状態や患者の遺伝子情報などを考慮して、個々の患者に最も効果的な治療薬などを選択し、その患者に最適な治療を行う医療のことです。これまでの医療では、同じ病気の患者に対し、一律に同じ治療が行われていましたが、個別化医療を行うことで、個々の患者により効果的で副作用の少ない治療が出来ることが期待されています。オーダーメイド医療やテーラーメイド医療などともいわれています。

(注2) オルガノイド培養法 : 組織中の幹細胞やがん組織中のがん幹細胞を3次元で立体的に培養し、組織や腫瘍を培養皿の中で再現する技術です。従来のがん研究では、主に2次元培養を行う細胞株が用いられていましたが、オルガノイド培養技術により樹立されたがんオルガノイドは、患者体内の腫瘍と同様な形態や性質を示すため、病態解析、バイオマーカー探索や創薬スクリーニングなどに適していると考えられています。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部に送信させていただいております。

-----  
本発表資料のお問い合わせ先

慶應義塾大学薬学部 薬物治療学講座

教授 齋藤 義正 (さいとう よしまさ)

TEL : 03-5400-2647 FAX : 03-5400-2647

E-mail : [saito-ys@pha.keio.ac.jp](mailto:saito-ys@pha.keio.ac.jp)

慶應義塾広報室 (若原)

TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

Email : [m-pr@adst.keio.ac.jp](mailto:m-pr@adst.keio.ac.jp) <https://www.keio.ac.jp/>