



薬物治療学講座 教授

齋藤 義正

サイトウ ヨシマサ

博士 (医学)

Professor

Division of Pharmacotherapeutics

SAITO Yoshimasa

M.D., Ph.D.

難治性がん／前臨床モデル／  
オルガノイド培養／最適医療

Refractory cancer／Preclinical model／  
Organoid culture／Precision medicine

## 研究概要

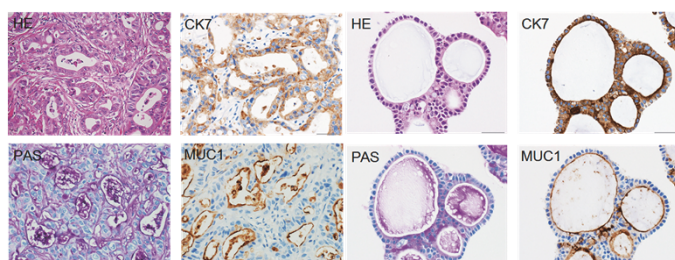
難治性がんの代表である胆道がんおよび膵臓がんは早期診断が難しく、現行の化学療法の効果も限定的で、5年生存率は20%以下と予後も極めて不良です。本研究では、難治性がんに対する画期的な新薬を開発するために、基礎研究から臨床試験までのギャップ（“創薬研究の死の谷”）を埋める前臨床モデルを確立し、最適医療の基盤となるシステムを構築することを目指しています。

近年、幹細胞の新たな3次元培養法として、オルガノイド培養技術が注目されています。これまでに我々は、様々な分化度の肝内胆管がんや胆嚢がん、膵臓がん、さらにはフアーター乳頭部に発生した神経内分泌がんなど希少な症例からもオルガノイドを樹立し、安定的に培養・維持することに成功しています。これらの難治性がんおよび希少がん患者由来のオルガノイドは、生体内の腫瘍と組織学的にも機能的にも高い類似性を示しており、*in vitro*でバイオマーカーの探索や治療薬の薬剤感受性の検証を行う上で極めて強力な研究ツールになります（図1）。

本研究の目標を達成するために、①多数の胆道・膵臓がん由来オルガノイドの樹立およびバンク化、②樹立した胆道・膵臓がんオルガノイドを用いたオミックス解析と個々の患者に特異的なバイオマーカーの特定、③コンパニオン診断による個々の患者に最適な抗腫瘍薬の選択およびオルガノイドを用いた抗腫瘍薬の薬剤感受性の検証を行っています。

既存の分子標的薬などで期待される効果が認められなかった場合は、新たな治療標的となる新規バイオマーカーの開発やドラッグ・リポジショニングによる既存薬ライブラリーを用いたスクリーニングを行うことで、新規治療薬の候補を特定します。以上から、胆道・膵臓がんに対する革新的な最適医療の基盤となるシステムが構築されることが期待されます（図2）。

図1 肝内胆管がん組織と樹立したオルガノイドの類似性



Biliary tract cancers and pancreatic cancers are aggressive malignancies characterized by difficulty with early diagnosis and a poor prognosis. Patients with inoperable biliary tract and pancreatic cancers generally receive a chemotherapy regimen of gemcitabine and cisplatin. However, the effect of these drugs is limited, and the 5-year survival rates of patients are very low. The aim of this study is to establish *in vitro* preclinical models for refractory cancers that may fill the gap between basic research and clinical trials and allow personalized cancer therapy. The newly developed 3D culture system known as “organoid culture” allows long-term expansion of stem cells into budding cyst-like structures (organoids) with properties resembling those of the original tissues. We have already developed the culture conditions for organoids derived from biliary tract cancers and pancreatic cancers. We will further establish organoids derived from various cases of biliary tract and pancreatic tumors and identify biomarkers and molecular target drugs that are optimal for each patient. Studies using organoids derived from various cancer cases could potentially pave the way for development of precision medicine for patients with refractory cancers.

## 主な論文

Saito Y et al. Establishment of patient-derived organoids and drug screening for biliary tract carcinoma. *Cell Rep.* 27: 1265, 2019.

Saito Y et al. Induction of differentiation of intrahepatic cholangiocarcinoma cells to functional hepatocytes using an organoid culture system. *Sci Rep.* 8: 2821, 2018.

Saito Y et al. Inhibition of DNA methylation suppresses intestinal tumor organoids by inducing an anti-viral response. *Sci Rep.* 6: 25311, 2016.

図2

