

患者由来癌 Organoid とゲノム解析を用いた膵胆道癌の個別化医療システムの開発

椎原正尋、古川徹

東北大学大学院医学系研究科 病態病理学分野

背景：膵胆道癌は高悪性・難治性で治療選択肢が少なく予後不良である。予後改善の方策として個別化医療があげられる。Organoid 培養とは組織の構築・特徴を保つ in vitro 三次元培養法で生体内に近い状態を維持するとされている。膵胆道癌について organoid 培養とゲノム解析を用いた個別化医療システムを開発した。

方法：膵胆道癌手術切除検体から organoid 培養を既存のプロトコールを改変して行なった。並行して切除腫瘍組織の whole exome 解析を行い、変異プロファイルを明らかにして、organoid がゲノム変異を維持し、病理学的性質が一致することを確認した。変異プロファイルから治療標的分子候補を抽出し、候補分子標的薬の効果を organoid 培養細胞で確認した。

結果：Organoid 培養を膵胆道腫瘍 76 例で行い 29 例(52. 6%)で organoid を得た (膵癌:13/27, IPMN:6/19, 胆道癌:13/21, 胆嚢癌:7/7, 乳頭部癌:2/2)。培養 organoid は balloon-like organoids と solid organoids の 2 種類を呈した。Balloon-like organoids には腫瘍特異的遺伝子変異が検出されず、cancer organoid でないことが示唆された。Solid organoids は分子病理学的特徴が手術腫瘍検体とよく一致し、cancer organoid と確認された。Whole exome 解析から in silico analysis で driver mutations を検出し、そこから治療標的候補を抽出した。胆嚢癌例で *ILK*: integrin linked kinase に着目しその阻害剤を用いて organoid で増殖アッセイを行い、増殖抑制効果を確認し、同分子の主要基質であるリン酸化 AKT の発現減少を確認した。

結論：外科切除腫瘍検体を用いた organoid と whole exome 解析から個別に分子治療候補を拾い上げその効果を実際の腫瘍検体由来の organoid で確認することで膵胆道癌の究極の個別化医療システムを開発した。改良を加えて迅速化・汎用化し臨床応用を実現する。