

PRESS RELEASE (2024/04/26)

## オルガノイド技術により膵がんのサブタイプ分類と予後予測に成功 ～膵がん治療の最適化と新たな治療法の開発に期待～

### ポイント

- ① 膵がん診断時の内視鏡生検検体から効率よくオルガノイドを樹立する方法を確立した
- ② オルガノイドの形態分類から膵がんのサブタイプ分類と治療効果の予測が可能になった
- ③ 膵がんに対する最適な治療薬の選択が可能になり、個別化医療の実現が期待される

### 概要

膵がんは診断時に遠隔転移を有することが多く、最も予後が悪いがんとされています。臨床経過も様々であり、抗がん剤などの治療効果を事前に予測することは困難です。近年、オルガノイド<sup>\*1</sup>技術が目覚ましい進歩を遂げていますが、膵がん患者の生検検体からオルガノイドを作製し、治療薬の選択につなげる試みはありませんでした。

九州大学大学院医学研究院の小川佳宏主幹教授、藤森尚講師、松本一秀大学院生らの研究グループは、同臨床・腫瘍外科の中村雅史教授（九州大学病院長）、形態機能病理学の小田義直教授、同大学生体防御医学研究所の中山敬一教授（現東京医科歯科大学特別栄誉教授）らとの共同研究により、膵がん患者の診断時の内視鏡生検<sup>\*2</sup>検体を用いて膵がんオルガノイドを樹立し、その形態分類と網羅的遺伝子発現解析<sup>\*3</sup>の結果から、がんの特徴を反映するサブタイプ<sup>\*4</sup>を1-2週間という短期間で見極めることに成功しました。この形態分類は抗がん剤の治療効果と良く相関しており、予後を予測できることが初めて明らかになりました。

実際の臨床現場では、がん組織の遺伝子検査の結果を考慮して、患者さんに治療薬を投与するには2ヶ月前後かかるという大きな課題があります。本研究により明らかにしたオルガノイド技術による迅速なサブタイプ分類と治療効果予測は、このタイムラグを解消し、最適な治療薬を迅速に投与する個別化医療の実現の足掛かりになることが期待されます。

本研究結果は「Journal of Gastroenterology」誌に2024年4月30日午前0時(日本時間)に掲載されました。

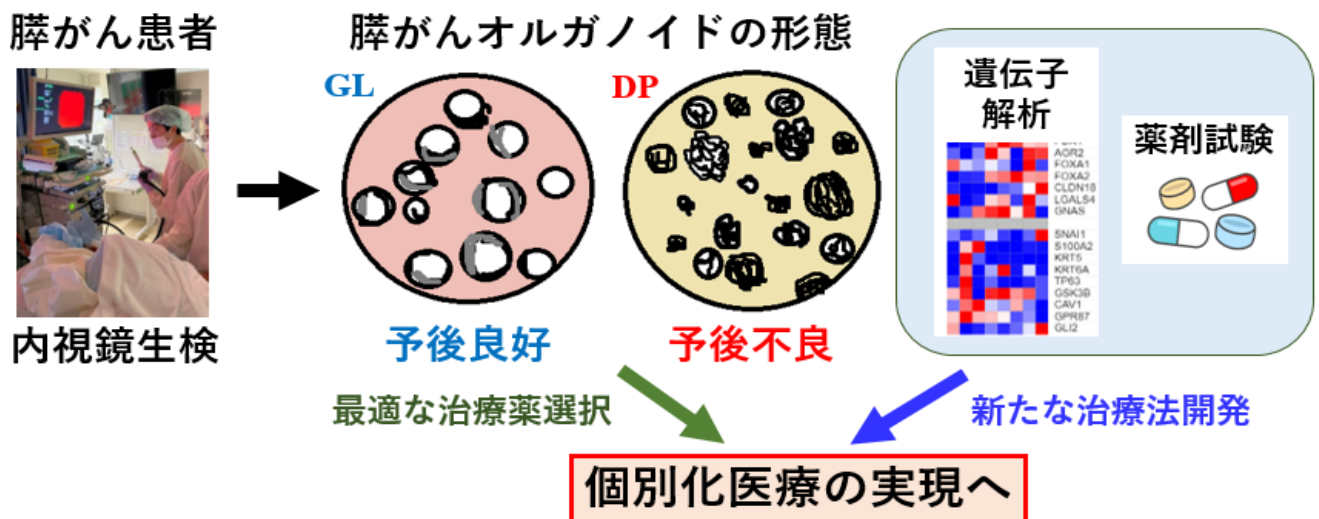


図1. オルガノイドを活用した膵がんの病態解明・個別化医療

## 【研究の背景と経緯】

膵がんの多くは診断時に手術不能で、5年生存率は9%と極めて予後不良です。膵がんでは早期から微小な遠隔転移が存在することがその一因とされており、予後の改善には化学療法（抗がん剤）が非常に重要です。しかしながら、膵がんは患者ごとの薬剤反応性の個人差が大きく、現在の化学療法では事前の治療効果の予測が困難であり、患者一人ひとりに合った最適な治療法を選択できていないのが現状です。近年、がんゲノム医療が注目されていますが、膵がんでは有効な治療標的となる遺伝子変異の検出頻度が低く、解析結果のフィードバックに要する時間も長いため、実際にゲノム医療の恩恵を受けられる症例もごくわずかです。膵がんの個別化医療の実現には多くの課題が残されています。

近年、遺伝子発現の網羅的解析により、膵がんは性質の異なる2つのサブタイプ（ClassicalとBasal-like）に分類され、これらのサブタイプが治療反応性や予後と相関することが報告されています。しかしながら、日常診療では2つのサブタイプの判別は不可能であり、このサブタイプ分類は十分に臨床応用されていません。

本研究では、私たちはオルガノイドという3D培養法に着目しました。オルガノイドは従来の培養皿での2D培養法より、臓器やがんの多様性を維持できるという特徴があります。患者の膵がん検体からオルガノイドを作製し、サブタイプの推測や治療薬の効果予測により、膵がん患者一人ひとりへ最適な治療が提供できると考えられます。オルガノイド技術を用いて、膵がん患者の個別化医療の実現が期待されます。

## 【研究の内容と成果】

最初に膵がん診断時の内視鏡生検検体を用いたオルガノイドの培養法を確立しました。0.7 mm程度の細い針を用いて胃の壁から膵臓の腫瘍を穿刺し、そこから得られるごくわずかな検体から、オルガノイドを効率よく樹立することに成功しました（成功率75%）。

樹立した膵がんオルガノイドは、形態により腺管様構造<sup>※5</sup>を示すGLタイプと内部で密に増殖するDPタイプに分類できました。この分類は1-2週間という短期間で可能でした。網羅的遺伝子発現解析により、GLタイプとDPタイプはそれぞれClassicalとBasal-likeのサブタイプと高い相関があることが明らかになりました。以上のように、オルガノイドの形態分類から短期間でサブタイプ予測が可能になりました（図2）。

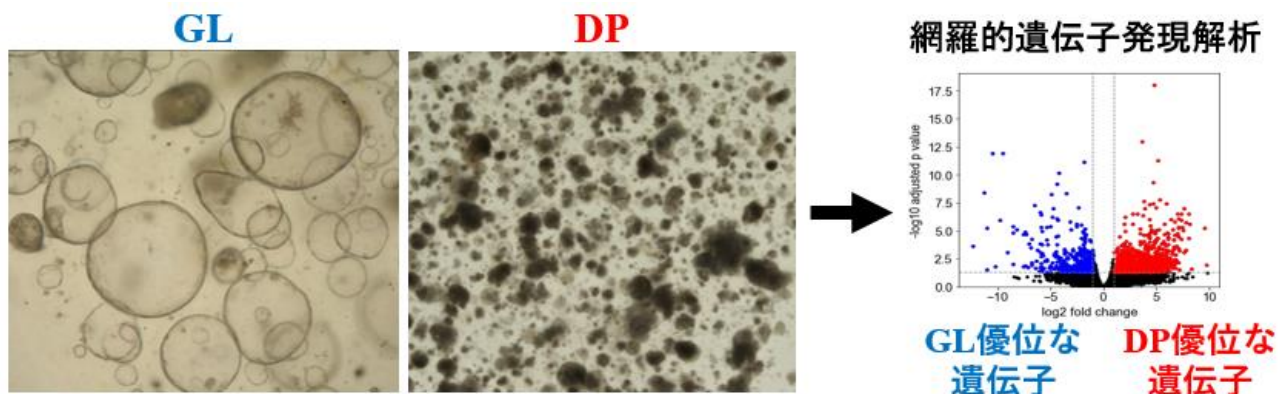


図2 膵がんオルガノイドの形態は従来のサブタイプを反映する

オルガノイドの形態分類と実際の治療効果・予後の関連性を検討した結果、DPタイプはGLタイプと比較して、化学療法の効果が乏しく、有意に予後が不良でした。この結果はオルガノイドを用いた薬剤感受性試験の結果と良く一致しました（図3）。更に、予後不良なDPタイプに特定の分子標的薬（ERK阻害剤）を併用することにより、化学療法の治療効果が改善することを明らかにしました。

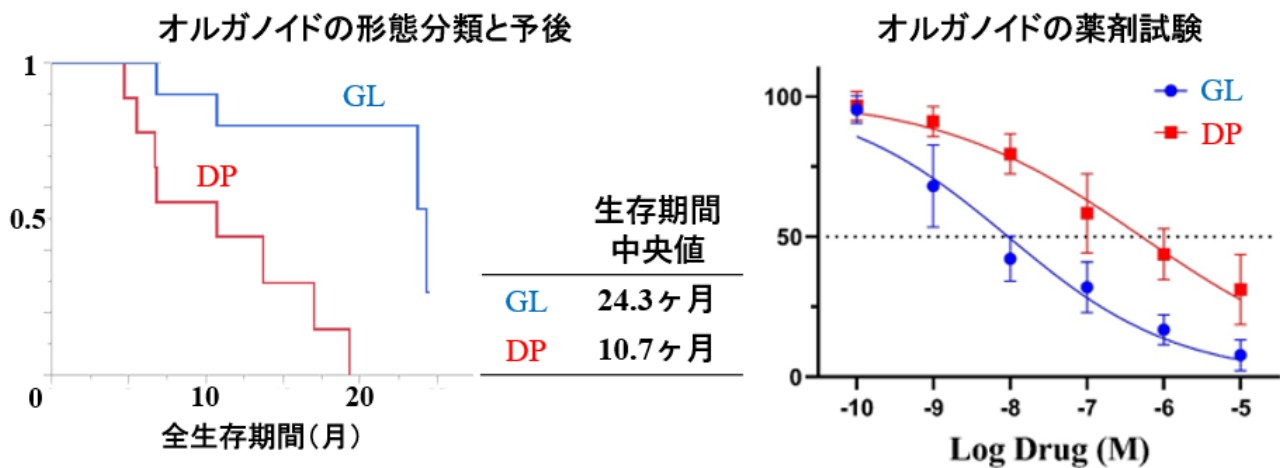


図3 オルガノイドの形態分類・薬剤試験と実際の患者の予後は相関する

以上の結果から、膵がん患者由来のオルガノイドにより、サブタイプの迅速な判別が可能であり、治療効果や予後の予測に活用できることが明らかになりました。将来、臨床現場において、膵がんのサブタイプに合わせた治療薬選択の根拠として臨床応用に展開できるものと考えています。

#### 【今後の展開】

本研究成果の実用化のためには、膵がんオルガノイドを用いた正確・迅速な治療効果の評価系の確立と臨床現場にフィードバックする時間の短縮が不可欠です。治療効果の乏しい不要な化学療法を回避し、最適な化学療法を提供する、すなわち個別化医療の実現が期待されます。一方、膵がんオルガノイドを詳細に解析することにより、未解明であった膵がんの特徴が明らかになり、新しい治療標的の発見につながる可能性があります。オルガノイド技術の発展により、膵がんの早期発見や新規治療に役立つ治療標的の同定により、将来的に膵がん患者の予後向上につながることを期待されます。

#### 研究者からひとこと：

膵がんオルガノイドの樹立に成功し、治療薬選択につながるサブタイプ分類が可能になりました。今回の研究成果を臨床現場に届ける「橋渡し」研究により、膵がんの個別化医療による予後改善を目指します。



左から、藤森尚講師、松本一秀大学院生、小川佳宏主幹教授

#### 【用語解説】

##### (※1) オルガノイド

元となる臓器やがんなどの性質を精密に再現できる 3D 培養法のこと。日本語に直訳すると「臓器もどき」。従来の培養皿（2D）による細胞培養では一部の特殊な細胞しか培養できないが、培養液の成分や培養環境を生体に近づけることにより、多くの臓器やがんが培養で再現できるようになった。移植医療などへの臨床応用も期待されている。

## (※2) 内視鏡生検

胃カメラや大腸カメラなどの内視鏡を用いてがんなどの一部を採取すること。2010 年以降、胃カメラの先端にエコーを備えた特殊な内視鏡と専用の穿刺針を組み合わせた超音波内視鏡により、多くの膵がん症例で正確な診断ができるようになった。

## (※3) 網羅的遺伝子発現解析

数万個の遺伝子の発現挙動をまとめて解析する技術。一度の解析で膨大な遺伝子発現情報が得られるため、その中から必要な情報を解析し、細胞や組織の特徴・状態などを知ることができる。

## (※4) サブタイプ

がんにおけるサブタイプとは、遺伝子やタンパク質の発現状態を踏まえて分類されたものを指す。膵がんでは上述の網羅的遺伝子発現解析による特定の遺伝子群の発現状態により分類されている。

## (※5) 腺管様構造

一般的な膵がんは膵管から発生する腺がんであり、発がん初期は腺管の構造を残しているが、がんが進行するにつれて構造が崩れる。オルガノイドの腺管様構造はこの発がん初期の過程を模倣した形態と考えられる。

### 【謝辞】

本研究は JSPS 科研費（JP22H04993, JP23K15013, JP20K17023）、日本膵臓研究財団研究費、持田記念研究助成金、大和証券財団の助成を受けたものです。

### 【論文情報】

掲載誌：Journal of Gastroenterology

タイトル：Patient-derived organoids of pancreatic ductal adenocarcinoma for subtype determination and clinical outcome prediction

著者名：Kazuhide Matsumoto, Nao Fujimori, Kazuya Ichihara, Ayumu Takeno, Masatoshi Murakami, Akihisa Ohno, Shotaro Kakehashi, Katsuhito Teramatsu, Keijiro Ueda, Kohei Nakata, Osamu Sugahara, Takeo Yamamoto, Akinobu Matsumoto, Keiichi I. Nakayama, Yoshinao Oda, Masafumi Nakamura, Yoshihiro Ogawa

DOI：10.1007/s00535-024-02103-0

### 【お問合せ先】

#### <研究に関すること>

九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科 講師 藤森 尚（フジモリ ナオ）

TEL：092-642-5285 FAX：092-642-5287

Mail：fujimori.nao.239@m.kyushu-u.ac.jp

九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学 主幹教授 小川 佳宏（オガワ ヨシヒロ）

TEL：092-642-5275 FAX：092-642-5287

E-mail：ogawa.yoshihiro.828@m.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

 **VISION 2030**  
総合知で社会変革を牽引する大学へ