

一話 題一

ヒト食道扁平上皮がんオルガノイドモデルの確立

日本医科大学大学院医学研究科代謝・栄養学分野
佐藤 卓

はじめに

がんは同一組織由来であっても、患者間で遺伝子変異や薬剤反応に大きな差があり、さらに腫瘍内でも多様ながん細胞クローンが存在する。この「がん細胞不均一性(cancer cell heterogeneity)」は、患者間および腫瘍内部で生じ、治療耐性の重要な要因となる。したがって、がん細胞の不均一性を理解することは、より効果的な個別化治療の開発に不可欠である。従来用いられてきたがん細胞株は、この不均一性を正確に再現できない。一方、患者由来がんオルガノイド(PDTO)モデルは腫瘍細胞を三次元培養することで、元の腫瘍の組織学的・分子学的・細胞学的不均一性を精密に再現可能であり、がん研究や抗がん薬スクリーニングに革新的なツールとして広く用いられている。本稿では、PDTOモデルを用いた近年のヒトがん研究の進展について概説するとともに、われわれが独自に確立した患者由来食道扁平上皮がんオルガノイド(ESCCO)モデルの解析から得られた最新知見を紹介する。

患者由来腫瘍オルガノイド(PDTO)モデル

近年、免疫チェックポイント阻害療法や分子標的治療の開発によりがん治療は大きく進展したものの、多くの患者は依然としてがんの再発によって命を落としており、その主要因として患者腫瘍組織内に生じる癌細胞クローン不均一性が想定されている。つまり、同一の組織から発生したがんであっても、患者間や同一腫瘍内の細胞クローン間で治療反応性には大きな差が見られる。したがって、がん細胞クローンの不均一性を理解し、これに対処することは、がん研究の進展および治療成績向上に不可欠である。一方、従来、ヒトがん研究や腫瘍増殖を阻害する化合物を特定するためのハイスループット薬剤スクリーニングに広く利用されてきたがん細胞株は、限られた患者の腫瘍に由来しており、がん細胞の患者間および腫瘍内の不均一性を再現できない。その結果、細胞株で有効とされた薬剤が実際には治療効果を欠くことが多い¹。PDTOはこれを克服し、患者腫瘍におけるがん細胞多様性を再現するモデルとして確立されてきた。2009年にマウス腸管上皮幹細胞を用いたオルガノイド培養により、腸管陰窩と絨毛に類似した構造が形成され、成熟上皮細胞の分化過程を忠実に再現することが示された²。その後、この方法により、成体幹細胞、胚性幹細胞、人工多能性幹細胞、さらにはマウスおよびヒトの腫瘍細胞からも、三次元的な「ミニ臓器」や「ミニ組織」が試験管内で形成可能であることが明らかとなった。大腸、胃、膵、乳腺、肺、頭頸部、卵巣、前立腺、膀胱、肝臓など多様な組織に発生するがんや、神経内分泌腫瘍などの希少がんでもPDTOモデルおよびバイオバンクが構築され、従来モデルでは明らかにできなかったヒト腫瘍の特徴が解析されている³⁻⁵。

PDTOモデルの臨床的意義

PDTO研究の急速な拡大には二つの要因がある。第一に、PDTOは患者腫瘍の形態学的・分子学的特徴を正確に再現できる点、第二に、一般的ながん細胞株よりも樹立効率が高く、同一腫瘍内の多様なクローンをモデル化できる点である。これらの利点により世界各地でオルガノイドバイオバンクが確立され、未解明のがん特性の解明や新規治療法開発に貢献している。

大腸がんを例にとると、Satoらは43例の患者から55株のPDTOを樹立し、これらが原発腫瘍や異種移植腫瘍と形態学的・遺伝学的に高い一致を示すことを明らかにした⁶。Cleversらも同様に、大腸がんPDTOと対応する腫瘍組織の遺伝子変異を比較し、中央値0.88という高い一致率を報告している⁷。さらに、複数の研究により、患者における実際の治療効果とPDTOの薬剤応答性との間に強い相関が示され、治療効果の予測精度は70~84%に達することが明らかにされている^{8,9}。

PDTOを前臨床モデルとして利用する上では、それらが培養中において患者腫瘍の特徴を安定的に保持できるかが重要な点である。これに関連し、長期培養の過程で一部の変異が失われたり新規に獲得されたりすることはあるが^{10,11}、その影響は限定的であることが示されている。例えば、初期継代と後期継代のPDTO間で薬剤応答はきわめて類似しており、薬剤応答性および遺伝子変異による機能的性質は繰り返し継代後も堅牢に維持される^{12,13}。以上より、PDTOモデルは患者腫瘍の特徴を忠実に再現し、薬剤投与前に治療効果を予測する有力な前臨床モデルとして、個別化治療の基盤技術となりうる。

食道扁平上皮がんPDTOモデル

食道がんは食道粘膜に発生し、世界で罹患数7位、死亡数6位と予後不良ながんの一つである¹⁴。組織型は扁平上皮がんと腺がんに大別されるが、東アジアでは90%以上が食道扁平上皮がん(ESCC)である。近年の集学的治療により死亡率は改善したが、治療後に耐性クローンが出現する例が多く、5年無再発生存率は55~63.6%にとどまる^{15,16}。再発例に対しては有効な治療法が存在しないため、再発防止を目的とした新規治療戦略の開発が急務である。

既存の報告では ESCCO の樹立例はごく限られており¹⁷, 多様な患者由来の ESCCO モデルを用いた遺伝子変異や薬剤応答の詳細解析は行われていない。そこでわれわれは, 24 例の ESCC 患者腫瘍から ESCCO モデルを樹立し, 化学療法薬応答性を個別に解析した¹⁸。結果, 各 ESCCO 株は化学療法反応性が多様であり, これらの中には, 明確な耐性を示す株も含まれていた。また, ゲノム変異・トランスクリプトーム・クロマチンアクセシビリティ解析により, 抗酸化ストレス応答経路の基盤的活性化が化学療法耐性と関連することを明らかにした。さらに, 当該経路に関わる遺伝子シグネチャーが, 化学療法耐性がんを層別化しうるバイオマーカーとして有用である可能性を示した。また, ESCCO モデルを薬剤スクリーニングプラットフォームとして用いることで, 耐性 ESCCO が高感受性を示す既存薬を見出している。以上の知見は, ESCCO モデルが化学療法耐性 ESCC に対する診断・治療の新規アプローチを提供し得ることを示唆している¹⁸。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Adams DJ: The Valley of Death in anticancer drug development: a re-assessment. *Trends Pharmacol Sci* 2012; 33: 173-180.
2. Sato T, Vries RG, Snippert HJ, et al.: Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature* 2009; 459: 262-265.
3. Tong L, Cui W, Zhang B, et al.: Patient-derived organoids in precision cancer medicine. *Med* 2024; 5: 1351-1377.
4. Thorel L, Perréard M, Florent R, et al.: Patient-derived tumor organoids: a new avenue for preclinical research and precision medicine in oncology. *Exp Mol Med* 2024; 56: 1531-1551.
5. Xie X, Li X, Song W: Tumor organoid biobank-new platform for medical research. *Sci Rep* 2023; 13: 1819.
6. Fujii M, Shimokawa M, Date S, et al.: A colorectal tumor organoid library demonstrates progressive loss of niche factor requirements during tumorigenesis. *Cell Stem Cell* 2016; 18: 827-838.
7. van de Wetering M, Francies HE, Francis JM, et al.: Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients. *Cell* 2015; 161: 933-945.
8. Yao Y, Xu X, Yang L, et al.: Patient-derived organoids predict chemoradiation responses of locally advanced rectal cancer. *Cell Stem Cell* 2020; 26: 17-26.e6.
9. Geevimaan K, Guo JY, Shen CN, et al.: Patient-derived organoid serves as a platform for personalized chemotherapy in advanced colorectal cancer patients. *Front Oncol* 2022; 12: 883437.
10. Yang H, Cheng J, Zhuang H, et al.: Pharmacogenomic profiling of intra-tumor heterogeneity using a large organoid biobank of liver cancer. *Cancer Cell* 2024; 42: 535-551.e8.
11. Guillen KP, Fujita M, Butterfield AJ, et al.: A human breast cancer-derived xenograft and organoid platform for drug discovery and precision oncology. *Nat Cancer* 2022; 3: 232-250.
12. Ren X, Huang M, Weng W, et al.: Personalized drug screening in patient-derived organoids of biliary tract cancer and its clinical application. *Cell Rep Med* 2023; 4: 101277.
13. Li Z, Qian Y, Li W, et al.: Human lung adenocarcinoma-derived organoid models for drug screening. *iScience* 2020; 23: 101411.
14. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al.: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249.
15. Ando N, Kato H, Igaki H, et al.: A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 68-74.
16. Yang H, Liu H, Chen Y, et al.: Long-term efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for the treatment of locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: The NEOCRTEC5010 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2021; 156: 721-729.
17. Kijima T, Nakagawa H, Shimonosono M, et al.: Three-dimensional organoids reveal therapy resistance of esophageal and oropharyngeal squamous cell carcinoma cells. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018; 7: 73-91.
18. Nakagawa S, Sato T, Ohashi E, et al.: An organoid library of human esophageal squamous cell carcinomas (ESCCs) uncovers the chemotherapy-resistant ESCC features. *Commun Biol* 2025; 8: 507.

(受付 : 2025 年 10 月 8 日)

(受理 : 2025 年 10 月 24 日)

日本医科大学医学会雑誌は, 本論文に対して, クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も, すべての論文の著作権については, 日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については, 非営利目的の場合, 元の論文のクレジットを表示することを条件に, すべての者が, ダウンロード, 二次使用, 複製, 再印刷, 頒布を行うことが出来る。