

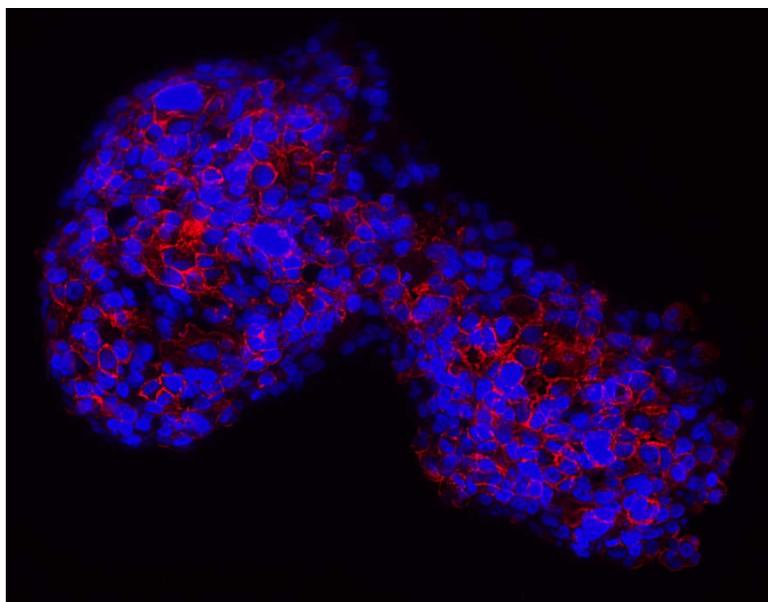
平成 30 年 2 月 16 日

## 三次元がんモデル作製で生体に近い解析を行うことに成功

### がん細胞オルガノイドがタンパク質を高効率に蓄積・分泌することを解明

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（歯）の江口傑徳助教、JSR ライフサイエンス社の共同研究グループは、さまざまながん細胞をもとに、三次元的に試験管内で作製したがんモデル＝腫瘍オルガノイドの樹立に成功し、そのさまざまな特徴を明らかにしました。腫瘍オルガノイド研究は三次元的にがんを再現するため、より生体に近い解析が可能となる最新技術です。本研究で作製した、転移性および治療抵抗性の高いがん細胞に由来する腫瘍オルガノイドは、がんの進展に必要な HSP90 $\alpha$  タンパク質と細胞外小胞を盛んに分泌することが明らかとなりました。本研究成果をもとに、がんの再発と転移のしくみが明らかにされ、新しい治療方法が開発されることが期待されます。本研究は 2 月 7 日、国際オープンアクセス誌「PLOS ONE」に掲載されました。

<キーワード> オルガノイド、幹細胞、細胞外小胞、抵抗性、転移



#### <業績>

江口助教らの共同研究グループは、難治性の前立腺がんや頭頸部がんを中心としたさまざまながん細胞をもとに、三次元的に試験管内で作製したがんモデル＝腫瘍オルガノイドの樹立に成功し、そのさまざまな特徴を明らかにしました。本研究では、67 種の細胞株を三次元培養に供し、65 株について腫瘍オルガノイド樹立に成功しました。そのうち、転移性と抵抗性の高いがん細胞がつくる腫瘍オルガノイドでは、がんの進展に必要な HSP90 $\alpha$  タンパク質と細胞外小胞が盛んに分泌されていることが明らかになりました。また、樹立



## PRESS RELEASE

した腫瘍オルガノイドの中には、がんの再発や転移に重要な働きをするとされる、がん幹細胞の特性を強く持つものが存在しました。本研究成果をもとに、がんの再発と転移のしくみが明らかにされ、新しい治療方法が開発されることが期待されます。

### <背景>

ポリエチレン培養皿を用いた二次元細胞培養は、現代の生物学に革新をもたらし、正確で再現性のあるがん実験を可能にしました。しかし、二次元培養で作製したがんは平面的なため、生体に近い環境は再現できませんでした。近年開発された三次元オルガノイド培養は、培養下でがんの形を三次元的に再現でき、より生体に近い解析が可能となりました。これまで江口助教らは三次元オルガノイド培養技術（ナノカルチャープレートを用いたマトリックス・フリー三次元培養法）を使い、さまざまな抗がん剤を探索してきました。このマトリックス・フリー三次元培養法は、がん細胞の表現型の変化を評価するのに適しています。

特に、生体内におけるがんの内部は酸素が行き届かない低酸素状態であり、こうした状態が薬物療法、放射線療法などに対する抵抗性や再発、転移にとって重要です。三次元オルガノイドは生体同様に立体的なため、その内部は低酸素となり、実際の腫瘍に類似した低酸素微小環境を構築・再現します。

本研究では、腫瘍オルガノイドは、低酸素状態などストレス下で重要な働きをする HSP90  $\alpha$  タンパク質や細胞外小胞を盛んに分泌することが明らかになりました。さらに腫瘍オルガノイドが、がんの中でも特に重要な親玉細胞とされる「がん幹細胞」の特徴を有していないかにも着目しました。多くのがん幹細胞マーカーは、がん患者の予後不要との相関が示されています。本研究では、「がん幹細胞」研究で注目される CD44 ヴァリアント、ESRP、EPCAM について詳細に解析をしました。

### <見込まれる成果>

がん幹細胞オルガノイド研究は、私たちが直面するがんの転移問題、再発問題の解決に重要なアプローチの一つです。がん細胞オルガノイドは、高い効率でタンパク質を蓄積・分泌することが明らかになりました。このがん細胞オルガノイドの高効率代謝の機構を解明すれば、がんの抵抗性の機構が解明でき、新しい治療方法の開発や再生医療に有効な正常な器官の創出にも重要な知見を与えることとなります。

本研究成果は、がんの転移と再発の原因となっている抵抗性を解明するための基盤を提供することができました。

### <論文情報等>

論文名 : Organoids with Cancer Stem Cell-like Properties Secrete Exosomes and HSP90 in a 3D NanoEnvironment.

掲載誌 : PLOS ONE. Feb 7, 2018.



岡山大学  
OKAYAMA UNIVERSITY

## PRESS RELEASE

著者 : Takanori Eguchi, Chiharu Sogawa, Yuka Okusha, Kenta Uchibe, Ryosuke Inuma, Kisho Ono, Keisuke Nakano, Jun Murakami, Manabu Itoh, Kazuya Arai, Toshifumi Fujiwara, Yuri Namba, Yoshiki Murata, Kazumi Ohyama, Manami Shimomura, Hirohiko Okamura, Masaharu Takigawa, Tetsuya Nakatsura, Ken-ichi Kozaki, Kuniaki Okamoto, and Stuart K Calderwood.

2016年5月29日に逝去した小崎健一教授に深く哀悼の意を捧げます。

本研究は、日本学術振興会科研費（JP17K11642, JP16K11722, JP17K11669, JP17K11669）の補助を受けて実施されました。

<お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

助教 江口 傑徳

（電話番号）086-235-6662