

比較腫瘍学による新しい治療法開発に向けた試み イヌ肺がんオルガノイドにおける分子異常と分子標的薬の同定 塩田よもぎ

東京農工大学大学院農学研究院／国立がん研究センター希少がん研究分野

【背景】新しい抗がん剤は例外なく高額であることが社会的な問題になっている。抗がん剤の臨床試験の成功率が極端に低く、開発費が膨大にかかることがその原因である。効率のよい臨床試験のためには前臨床試験で使われるがんモデルが重要である。マウスを用いた薬効評価試験と臨床試験の結果が一致しないことが指摘されている。ヒトの臨床試験の結果を予測できる優れたモデル系を開発することが求められている。我々は前臨床試験のモデルとしてイヌに着目している。イヌとヒトはゲノム配列や生活環境が類似しており、実際にイヌのがん治療ではヒトに用いられる抗がん剤が使用されている。一方、ヒトとイヌにおける薬効と分子背景の類似性はごく一部の分子標的薬についてのみ調べられており、さらなる研究が必要である。

【目的】分子標的薬の薬効およびその分子背景をイヌにおいて明らかにし、イヌのがんモデルとしての有用性を検討すること。

【方法】肺腺がんと診断された4頭のイヌから手術によって得られた腫瘍・正常組織を使用した。摘出組織からオルガノイドを樹立し、RNA-seqにより mRNA の発現解析を行った。GSEA により活性亢進している分子パスウェイおよびそれを抑制する分子標的薬候補を同定した。同定した分子標的薬候補を用いてオルガノイドおよびゼノグラフトの増殖および分子パスウェイの抑制効果を調べた。

【結果】RNA-seq を用いた解析から、肺がんオルガノイドで MEK パスウェイが亢進していた。ヒト臨床で使われる MEK 阻害剤・トラメチニブは肺がんオルガノイドの生存率を濃度依存的に減少させた。そして MEK 下流分子（ERK リン酸化、c-Myc 発現）を抑制した。肺がんオルガノイドのゼノグラフトにおいてトラメチニブは顕著な腫瘍縮小効果を示した。

【考察】トラメチニブはヒト肺がんの治療において、多剤併用療法で使用されている。一方、イヌ肺がんでは、単剤での有効性が示唆された。標的となる分子の下流パスウェイについては、予測通りイヌ肺がんオルガノイドにおいてトラメチニブで抑制された。イヌとヒトの類似性および相違性については、引き続き検討が必要である。オルガノイドは薬効評価、スクリーニング、分子機能解析に有用であり、引き続きその有用性を高めていきたい。今回は肺がんを一例として提示した。同様の研究をさまざまながん種・治療薬において展開し、前臨床試験のモデルとしてのイヌの有用性を確立する計画である。