

# がん治療の効果評価ヒト三次元モデル

岡山大学 中性子医療研究センター 医療技術評価学

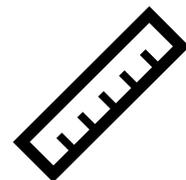
准教授 井川 和代

2022年9月29日

# 研究背景

## がんの治療法の臨床的評価

腫瘍量の変化を測定



がん臨床試験におけるエンドポイント

- ①腫瘍の縮小:客観的腫瘍縮小効果
- ②原病の増悪までの期間:無増悪生存期間

# 従来技術とその問題点 ～ *in vitro*～

がん腫瘍を標的とした前臨床試験

## 腫瘍細胞株を用いた二次元培養モデル

これまでがんのメカニズムに関して膨大な量の知識の獲得。

一方、**生体内の微小環境を反映していない。**

➡ 第3相臨床試験の段階で95%が脱落 (Hutchinson and Kirk, 2011)

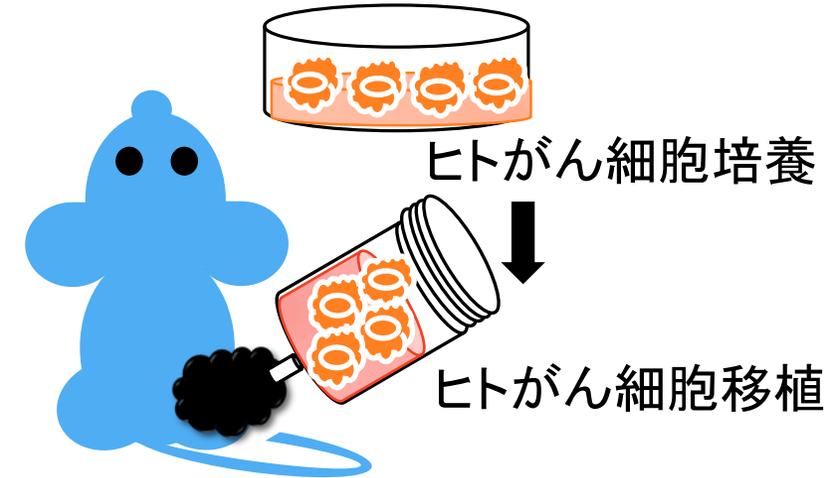
# 従来技術とその問題点～ *in vivo*～

## がん腫瘍を標的とした前臨床試験

### マウス腫瘍モデル

腫瘍細胞を移植したりヒトに近い腫瘍を発生するよう遺伝子発現を操作したマウス

【ヒト由来がん細胞移植マウス】



- ◆ 高額な動物モデルを用いても、開発に失敗  
(Aggarwal et al., 2009; Hait, 2010; van der Worp, et al., 2010)
- ◆ 脳や腎臓、皮膚など、がんによっては適格な動物モデルが存在しない  
(Steele and Lubet, 2010)

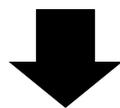
# 従来技術とその問題点

## 従来の前臨床モデル

*In vitro* 腫瘍細胞株を用いた二次元培養モデル

*In vivo* マウス腫瘍モデル

臨床予測性が低い



新規がん治療開発モデルとしては不十分

# 着眼

生体環境再現性に問題

*In vitro*

二次元培養モデル

平面：細胞間コミュニケーションの違い

ギャップを埋める



*In vivo*

マウス腫瘍モデル

げっ歯類とヒト：生理機能の違い

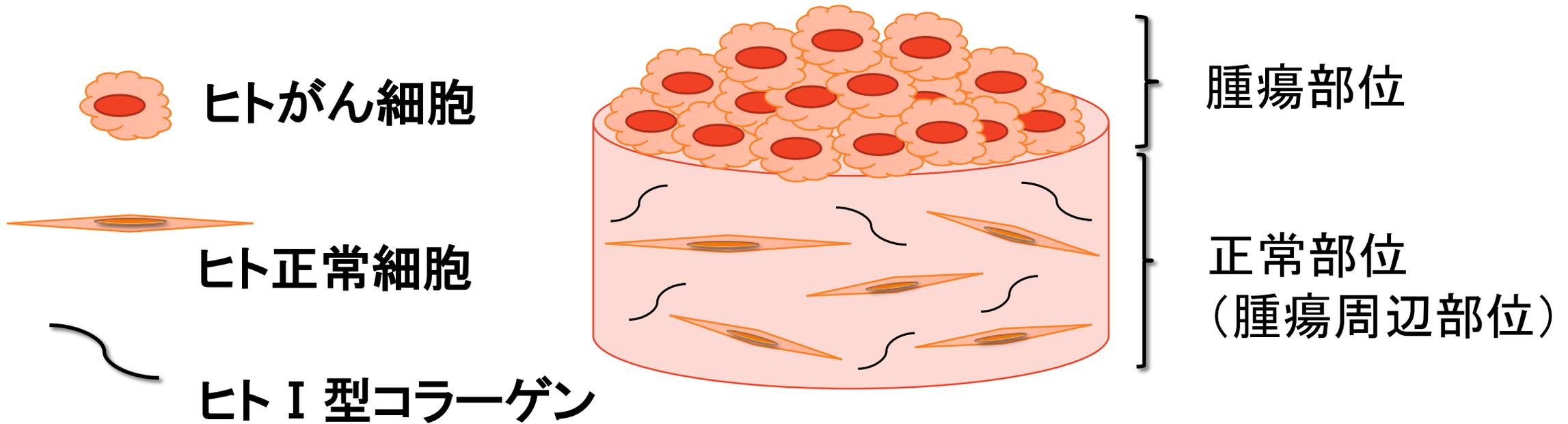
ヒト生理学的環境により近いモデルの必要性



三次元(3D)培養モデル

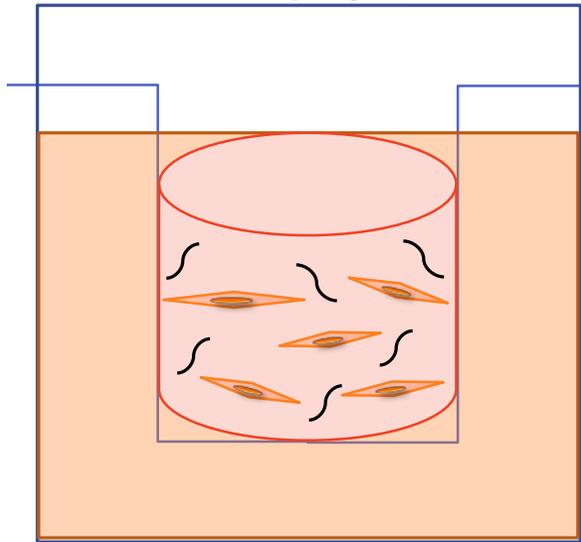
# 三次元培養モデル

## ヒト三次元がんモデル



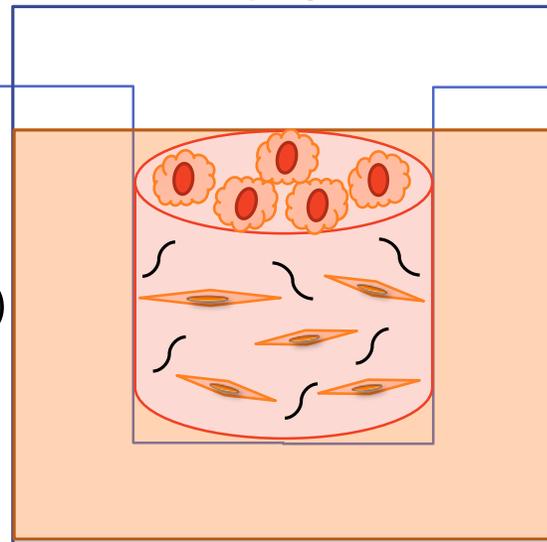
# 三次元口腔がんモデルの作製方法

## ① ヒト線維芽細胞 播種



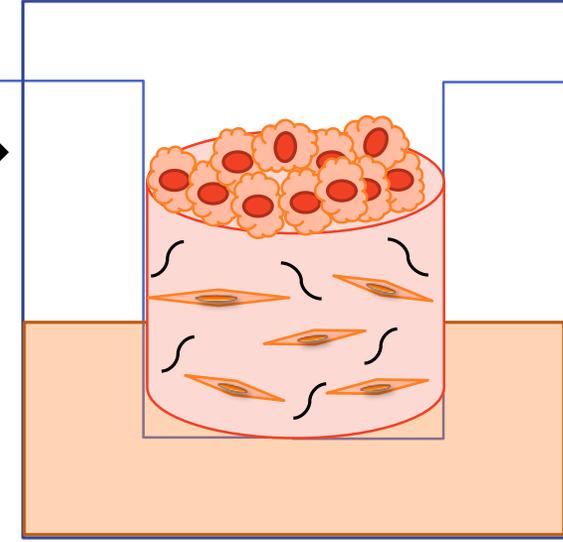
培養  
(7日間)

## ② ヒト口腔がん細胞 播種



培養  
(7日間)

## ③ 気相培養



気相培養  
(7日間)



# 三次元培養モデルの組織学所見

## ヒト由来細胞

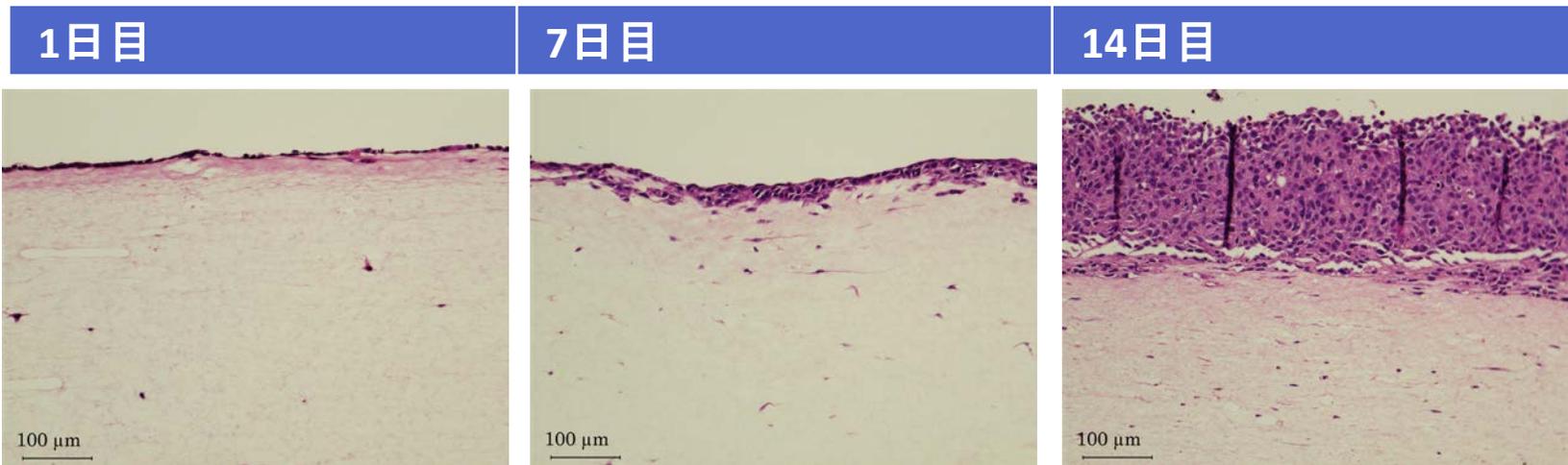
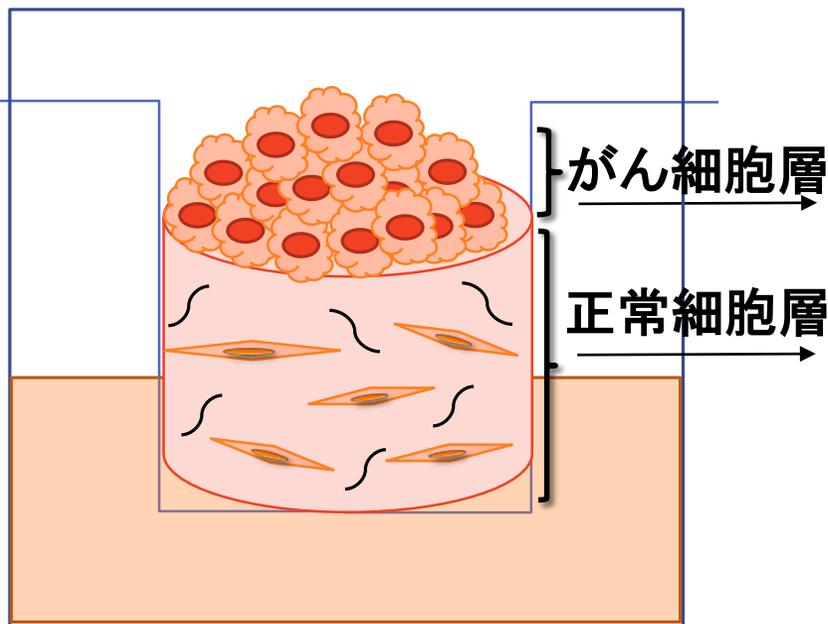


がん細胞: ヒト口腔由来扁平上皮癌細胞



正常細胞: ヒト患者由来口腔粘膜線維芽細胞

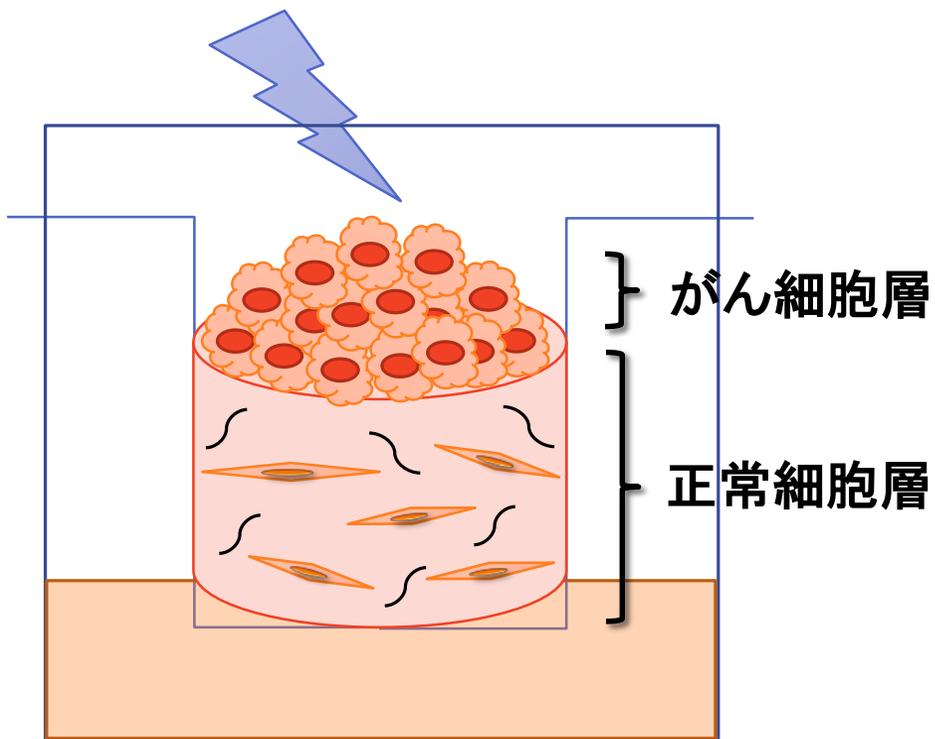
経時的に腫瘍増大



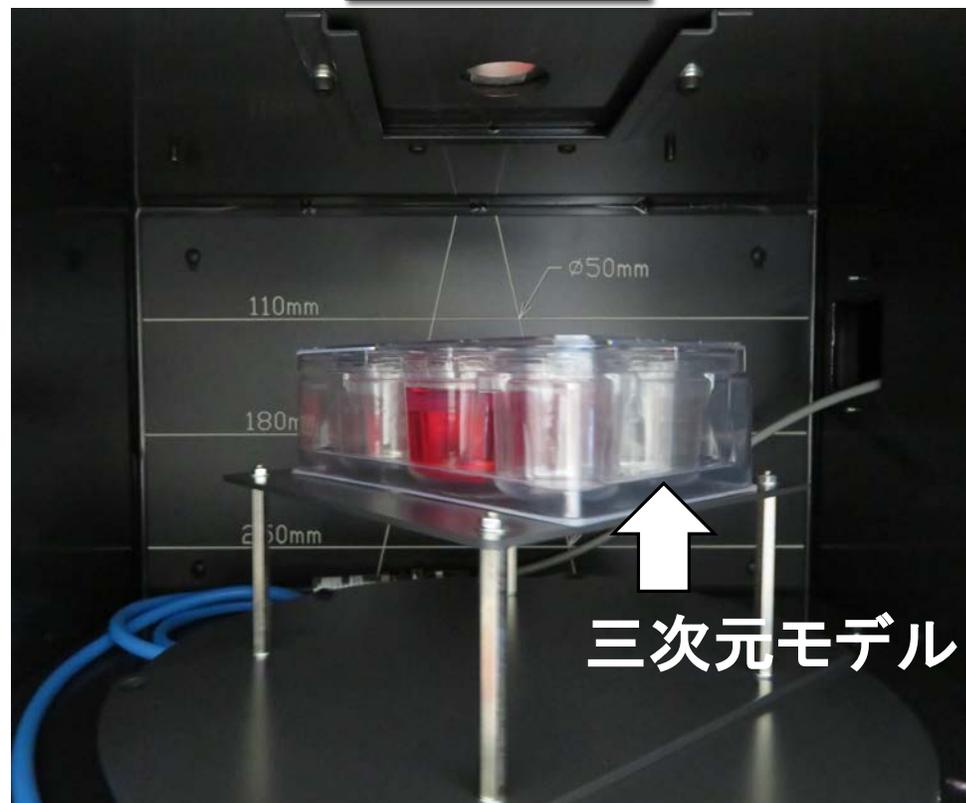
ヘマトキシリン・エオジン染色

# 新技術の特徴 ① X線治療

X線照射



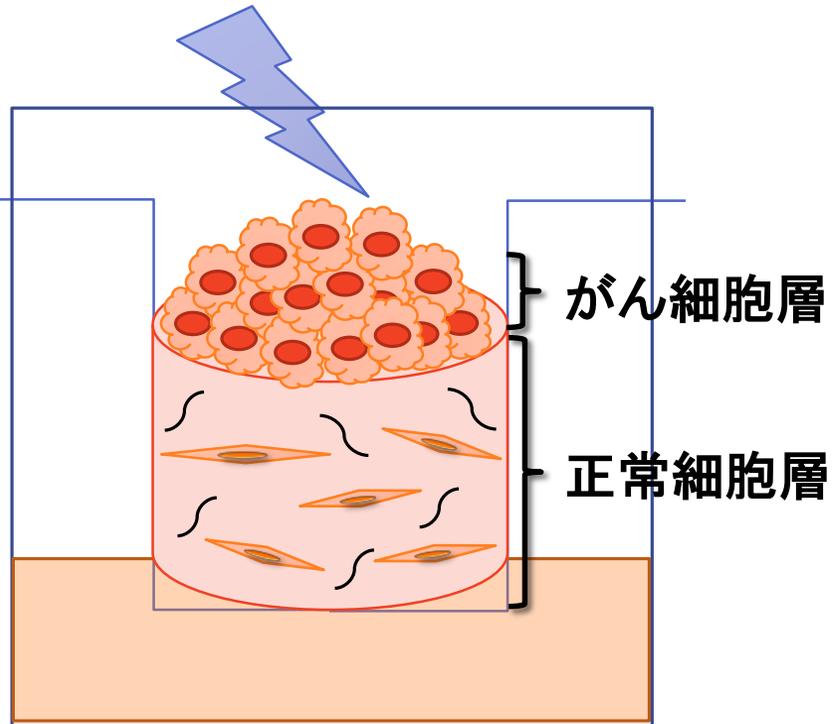
X線照射



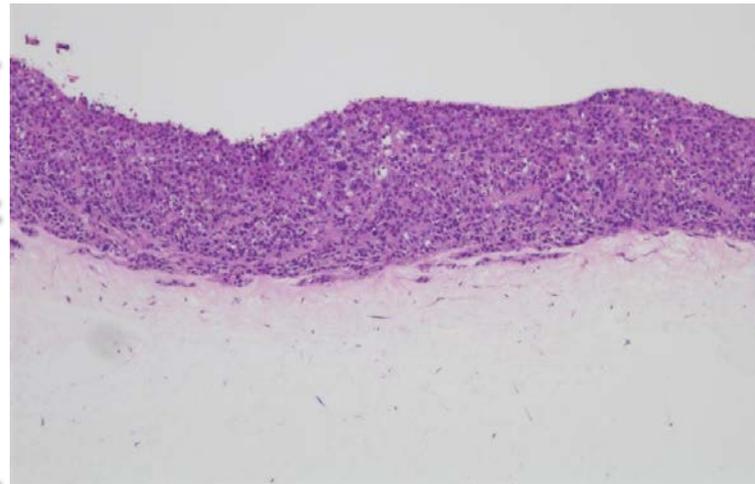
三次元モデル

# 新技術の特徴 ① X線治療評価

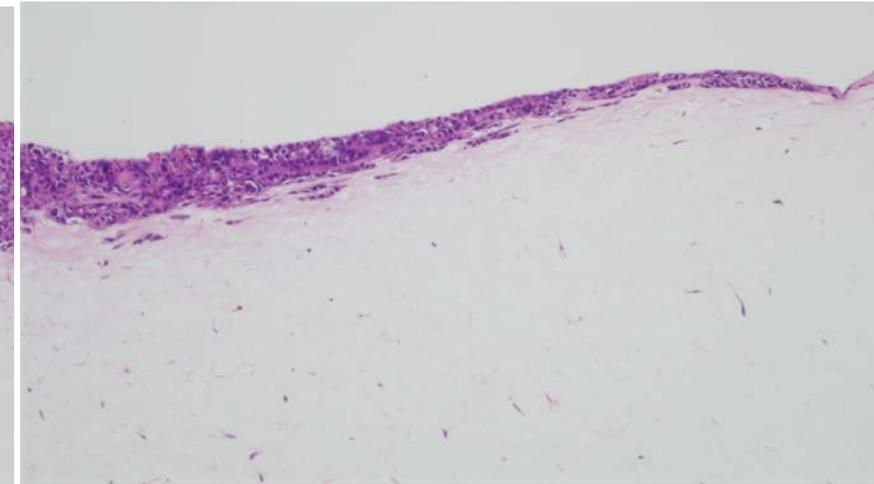
X線照射



コントロール群  
(照射無し)



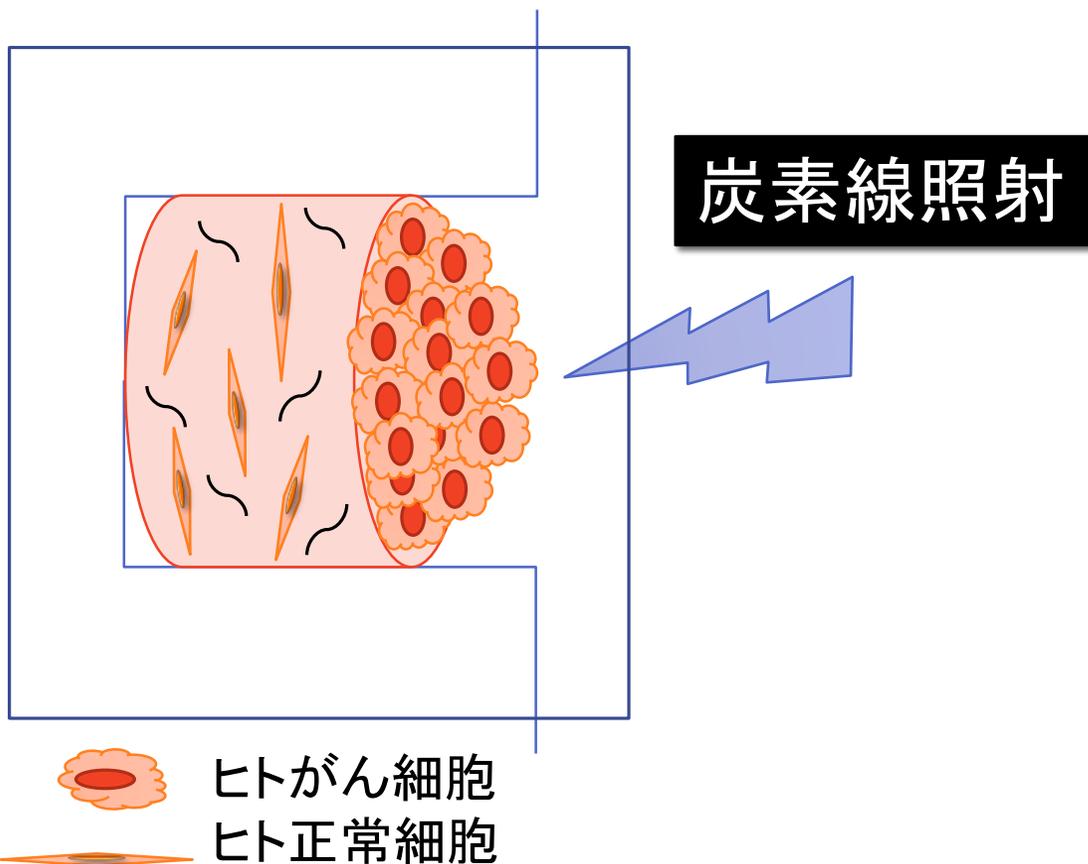
X線照射群  
(10 Gy)



客観的腫瘍縮小効果

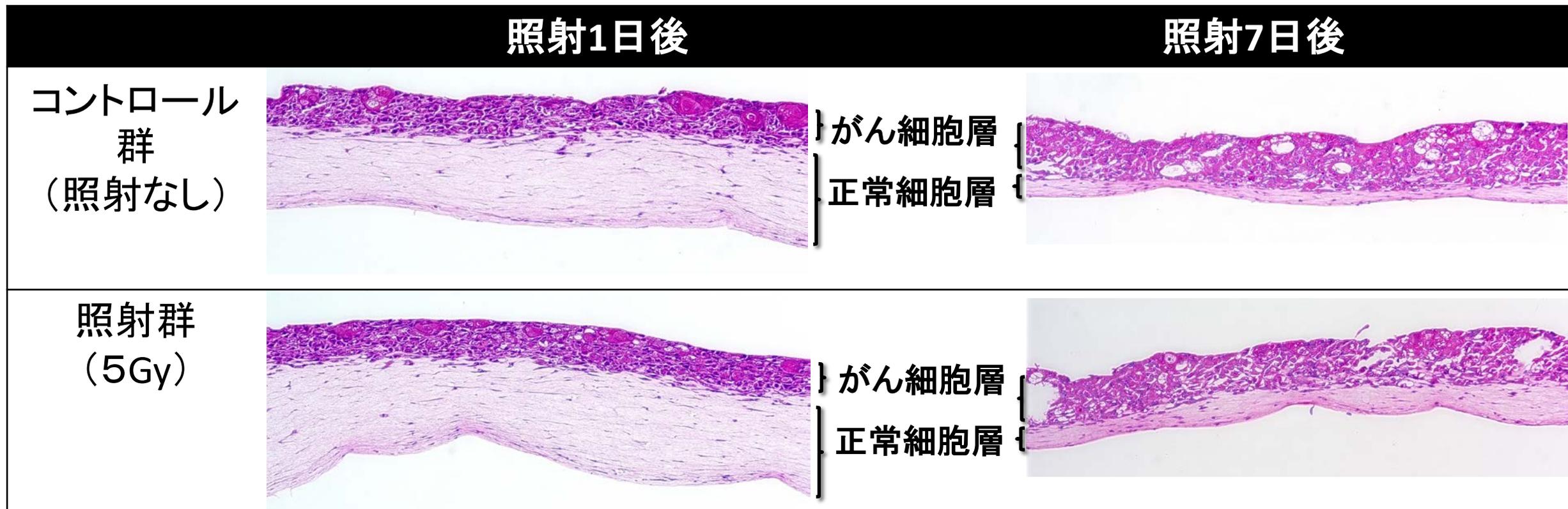
組織染色

# 新技術の特徴 ②重粒子線治療



照射施設(放医研)への運搬も可能

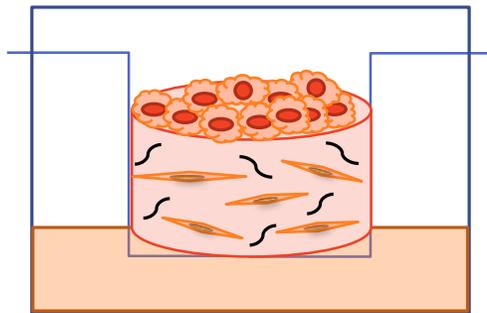
# 新技術の特徴 ②重粒子線治療評価



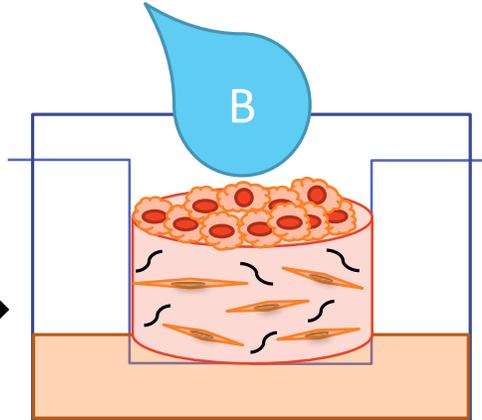
安全性：正常組織への副作用評価

# 新技術の特徴 ③ホウ素中性子捕捉療法

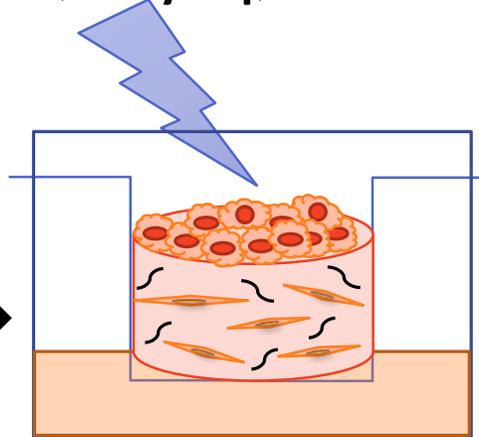
① 三次元口腔がんモデル  
(口腔がん細胞播種7日後)



② ホウ素薬剤投与  
(25ppm)



③ 中性子線照射  
(20Gy-eq)



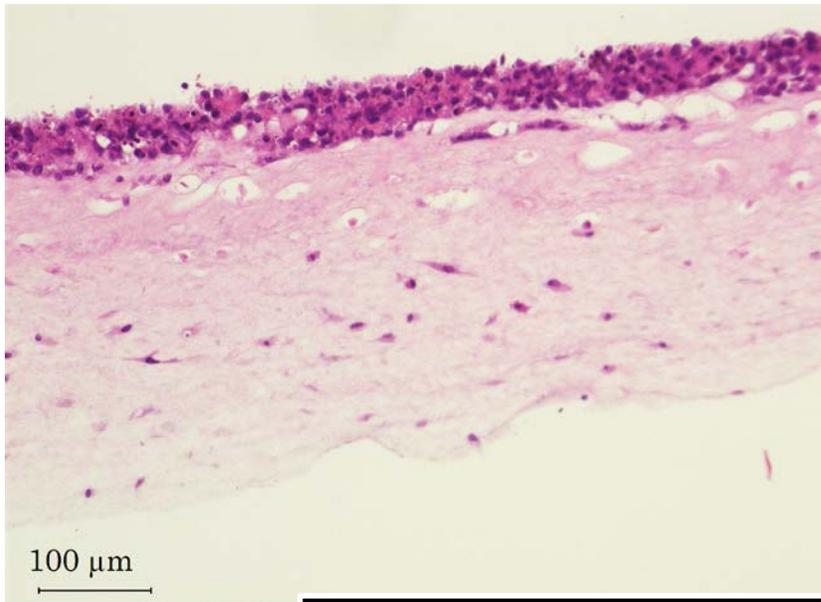
-  ヒト線維芽細胞
-  ヒト I 型コラーゲン
-  ヒト口腔がん細胞

# 新技術の特徴 ③ホウ素中性子捕捉療法の評価

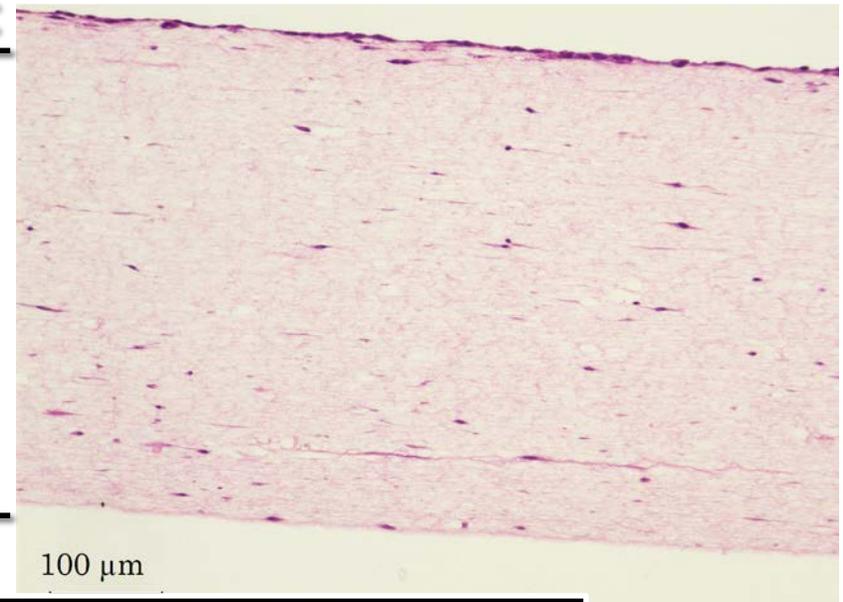
## 中性子照射7日後の組織学的評価

ホウ素投与なし群

ホウ素投与群  
(ボロノフェニルアラニン 25ppm)



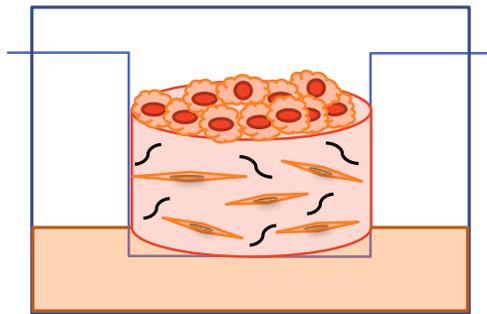
がん細胞層  
正常細胞層



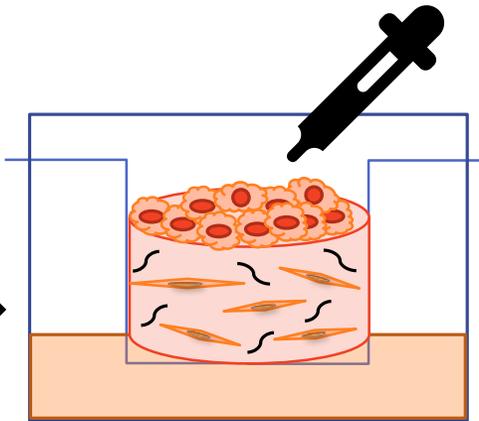
新規放射線治療法の安全性・治療効果の評価

# 新技術の特徴 ④放射線化学療法

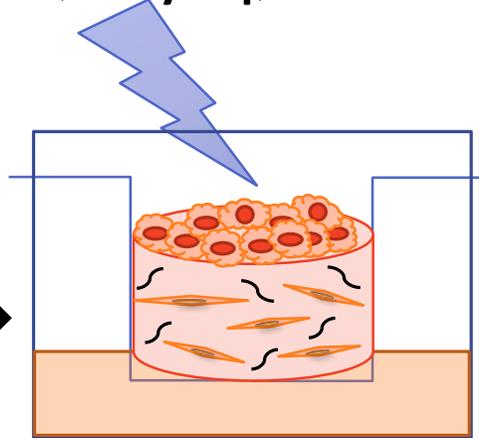
① 三次元口腔がんモデル  
(口腔がん細胞播種7日後)



② 抗がん剤投与  
(シスプラチン10mg/m<sup>2</sup>)



③ X線照射  
(20Gy-eq)

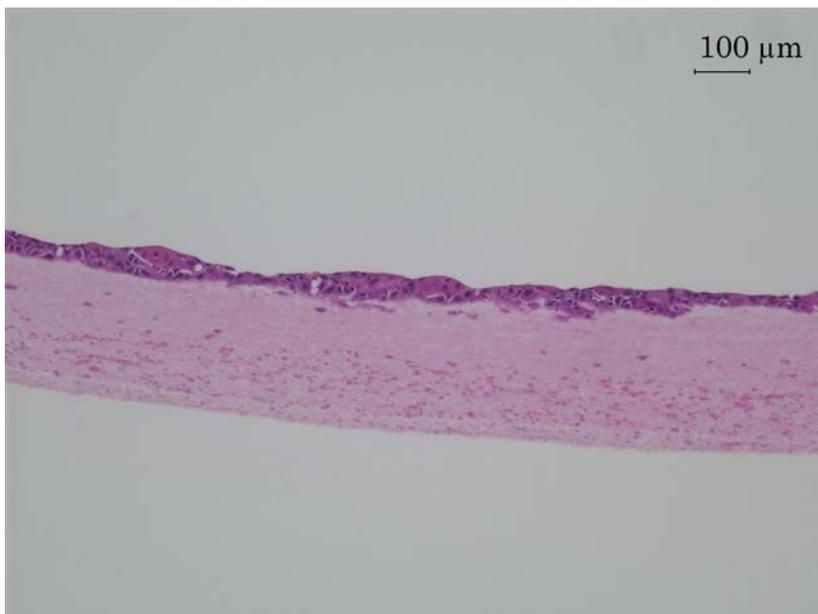


-  ヒト線維芽細胞
-  ヒト I 型コラーゲン
-  ヒト口腔がん細胞

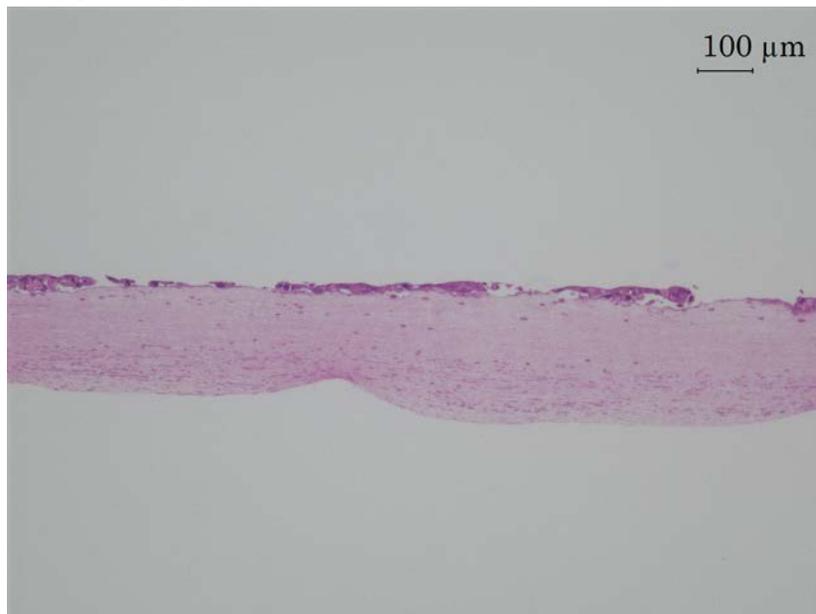
# 新技術の特徴 ④放射線化学療法の評価

がん細胞培養開始後7日目にシスプラチン10mg/m<sup>2</sup>投与、10日目にX線20Gy照射、14日後のHE染色

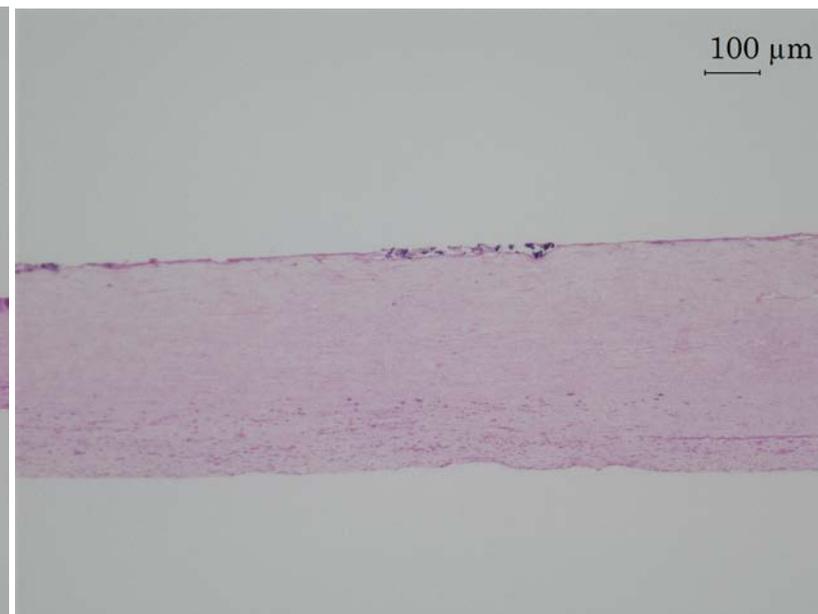
Control



X線照射



抗がん剤 + X線照射



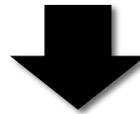
化学療法の評価⇒レジメンの審査

## 新技術の特徴 ⑤ 口腔がんモデル

口腔がん治療の課題:

副作用としての口腔粘膜炎 ➡ 栄養障害

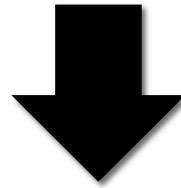
- 抗がん剤使用時: 30~40%
- 抗がん剤と放射線治療併用時: ほぼ100%



ヒト生体環境の再現した口腔がん三次元モデル  
がん治療の効果のみならず、  
口腔粘膜に対する影響の評価が可能

## 新技術の特徴 ⑥ 希少がんモデル

岡大バイオバンク  
患者さんの生体資料と診療情報を管理

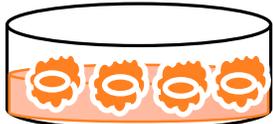
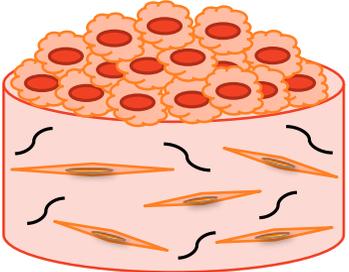


患者由来希少がん三次元モデル  
希少がんに対する新規治療法の効果の評価が可能

# 新技術の特徴・従来技術との比較

特徴	2次元培養	従来3次元培養 (オルガノイド)	本三次元培養
細胞形状	平坦／単層	塊／楕円体／多層	塊／楕円体／多層
細胞間結合	低	高	高
培養環境	非生理的	生理学的	生理学的
薬剤拡散	平面的	立体的	立体的
組織厚み	0	1mm程度	10mm程度
腫瘍の縮小評価	細胞の生死	測定可能・不可能	測定可能
無増悪生存期間	難しい	測定可能・不可能	測定可能

# 新技術の特徴・従来技術との比較

特徴	In vitro 2次元培養モデル	ヒト三次元培養モデル	In vivo マウス腫瘍モデル
	 2次元	 <p>腫瘍部位 正常部位 (腫瘍周辺)</p>	 異所性
組織学的評価	難しい	可能	可能
腫瘍の縮小評価	細胞の生死	測定可能	動物愛護
無増悪生存期間	難しい	測定可能	動物愛護
毒性評価	細胞	ヒト正常三次元モデル	マウス

## 新技術の特徴（まとめ）

- 従来技術の問題点であった、ヒト由来腫瘍の特徴・ミクロな周辺環境等の再現を改良することに成功した。
- 従来はモデルサイズの点で新規がん治療薬のスクリーニングの使用に限られていたが、ある程度の厚みを持ったサイズまで性能が向上できたため、新規放射線治療の評価系としての使用が可能となった。
- 三次元培養モデルが、高額な動物代替モデルとなると臨床試験までの時間が1年以上短縮でき、前臨床試験のコストが1/2～1/3程度まで削減されることが期待される。

# 想定される用途

## 試薬キットを想定

- ◆ 新規薬剤開発のスクリーニング試験
- ◆ 新規医療機器開発のスクリーニング試験
- ◆ 併用療法の検討
- ◆ 集学的治療の検討

## その他

- ◆ 患者由来がんモデル
- ◆ 医療費対効果の評価(シミュレーション)

## 体外診断用薬品を想定

- ◆ 新規抗がん剤開発の前臨床試験
- ◆ 新規医療機器開発の前臨床試験
- ◆ 併用療法の確定
- ◆ 集学的治療の確定
- ◆ 放射線治療線量計算への適用

# 実用化に向けた課題

これまでの開発

患者由来三次元モデルを用いた放射線治療の評価

- 急性期の副作用
- 腫瘍縮小効果

未解決

- 晩期の副作用の評価

# 企業への期待

---

- ◆ 試薬キットの開発・製造
- ◆ 試薬キットとのパッケージ販売（低放射化材料）
- ◆ 体外診断用医薬品の研究開発

## 本技術に関する知的財産権

---

発明の名称 : がん治療法の有効性を評価するための方法、キット、構造物及び使用

出願番号 : 特願2022-118584

出願人 : 岡山大学、新潟大学

発明者 : 井川和代、泉健次、羽賀健太、内藤絵里子

# お問い合わせ先

---

岡山大学

研究推進機構 知的財産本部

TEL : 086-251-8417

FAX : 086-251-8961

e-mail : [cr-ip@okayama-u.ac.jp](mailto:cr-ip@okayama-u.ac.jp)

URL : <http://www.orzd.okayama-u.ac.jp/>