

M20240131_04_LLNL

大腸ガン治療を in vitro で試験するプラットフォーム

大腸ガン(CRC)は、結腸または直腸のガンであり、米国では男性と女性の両方で 3 番目に多いガンで、先進国ではガン関連死の原因として 2 番目に多いガンである。

限局性疾患または狭い領域に限られる疾患(ステージ I~III 期)の患者では手術が成功するが、大腸ガン患者の合計 60%が手術が不十分な IV 期肝転移(CRCLM)と診断される。化学療法剤と標的療法の併用治療法は一部の患者に利益をもたらすが、転移性大腸ガンの 5 年相対生存率はわずか 14%にとどまっている。したがって、CRCLM に対する追加の治療法の開発が急務である。

実際、患者由来オルガノイド(PDO)は、患者の組織をサンプリングしたもので、転移性大腸ガンの治療法を開発・試験するための信頼できる前臨床ツールとして登場している。PDO は、PDO 由来の腫瘍の薬物反応挙動を模倣し、元の腫瘍のゲノムおよびいくつかの表現型の特徴を保持することが示されている。したがって、PDO は、患者固有の薬物反応を理解し、ガン細胞の増殖を調べるためのモデルとして使用できる。

しかし、in vivo での腫瘍における薬物輸送の研究は複雑であるため、腫瘍の進行と治療抵抗性をよりよく理解するために、in vitro プラットフォームも必要になる。このニーズをサポートするために、ローレンス・リバモア国立研究所(LLNL)の科学者と共同研究者は、様々な化学療法グラジエント(傾向)に対する CRCLM PDO 反応を研究できるプラットフォームを開発した。チームの研究は、最近の *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 論文で詳しく紹介されている。

チームの灌流マルチウェルバイオリアクタープラットフォームは、標準の 12 ウェル細胞培養プレートを中心に設計されており、カスタムパーツの数を最小限に抑え、組み立てを容易にしている。このレイアウトは、1 回の実験で複数の薬物濃度または組み合わせを研究するために使用できる 12 の独立した供給ウェルを提供する。

このプラットフォームをテストする際、研究チームは、腫瘍オルガノイドが一般的な抗ガン剤である 5-フルオロウラシル(5-FU)に対して、様々な環境でどのように反応するかを調べた。患者由来の大腸肝転移オルガノイドをマルチウェルバイオリアクタープラットフォームで培養し、オルガノイド応答を培地および静的ハイドロゲルで培養したオルガノイドと比較した。研究チームは、テストの前にコンピュータシミュレーションを実行して、各プラットフォームで薬剤がどのように分布するかを決定した。

シミュレーションにより、バイオリアクタで 5-FU に 7 日間曝露した後、濃度勾配が形成され、チャンネル近傍でより高い平均濃度(領域 1)に達し、チャンネルから離れた場所(領域 2)でより低い平均濃度に達することを確認した。この勾配は、領域 1 の生存率が領域 2 よりも低いことと相関している。シミュレーション結果は、実験期間中にオルガノイドが受けた累積線量がプラットフォーム間で同等であることを確認するのに役立った。

各疾患のオルガノイドは同等の累積用量の薬物を投与されたにもかかわらず、培地で培養したオルガノイドは生存率が有意に低く、累積用量だけでは細胞生存率の違いを説明できず、PDO を 3D ハイドロゲルで培養すると薬物反応に影響を与えることが示唆された。さらに、培地中のオルガノイドを直ちに 5-FU に曝露し、静的ゲルとバイオリアクタは、薬物がハイドロゲル中に拡散するにつれてゆっくりと曝露した。

LLNL の科学者 Elisa Wasson は、「今回の結果は、PDO 上でグラジエント条件を生成し、複数の薬物濃度を一度にテストするプラットフォームの能力を実証すると同時に、培養環境を適切に評価し、薬物反応の正確な解釈を得るために輸送シミュレーションを使用することの重要性を強調している。われわれのプラットフォームと輸送モデリングを使用することで、フローパラメータを調整してこれらの勾配を制御し、多様な治療薬や様々な投与戦略の試験を可能にすることができる」とコメントしている。

今後の研究では、このプラットフォームを利用して、酸素や腫瘍促進可溶性因子などの他の微小環境勾配が PDO 薬物反応にどのように影響するかを調べることができる。さらに、腫瘍と免疫の相互作用は、チャンネルを介して免疫細胞を循環させ、周囲の PDO にロードされたハイドロゲルへの浸潤を観察することによって調査できる。

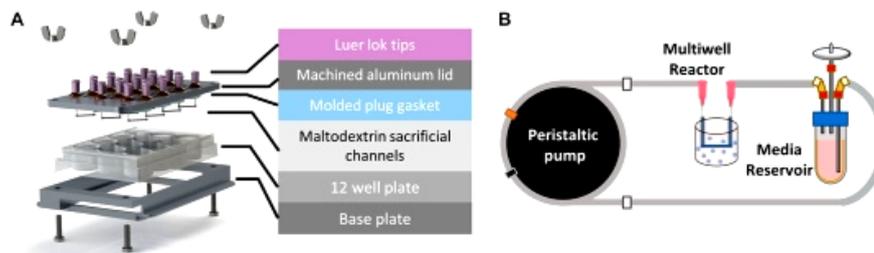


図 取り扱いと製造を容易にするために 12 ウェル組織培養プレートを利用するように設計された、灌流マルチウェルバイオリアクタープラットフォームの分解図。患者由来のオルガノイド(サンプリングされた患者組織)を調製し、各ウェルに入れた。