

抗がん剤開発の障壁を突破：創薬のための 3D 細胞モデルの可能性

発展し続けている抗がん剤創薬であるが、実験室レベルと臨床における成功の間に横たわるギャップを橋渡しするイノベーティブなアプローチは依然として待望されている。この点における大きな一歩が 3D 細胞 *in vitro* モデルであり、マイクロチューモロイド、腫瘍由来オルガノイド、細胞株由来スフェロイド、患者由来異種移植 (PDX) オルガノイドなどがある。これらの先進的モデルは複雑なヒト腫瘍の再現性が高まっており、がん治療の研究方法や治療薬のスクリーニング・開発方法に革命をもたらしている。

これら 3D 細胞モデルの最も大きな長所の一つは、現実の複雑な患者腫瘍に近いことである。これらのモデルではヒト体内でみられる複雑な細胞間相互作用と生理的条件が再現されているため、臨床試験にうまくつなげることができる新薬が発見される可能性が高まる。患者での成績が実験室レベルの結果に沿ったものになるため、新薬開発プロセスを加速する強力な推進力となる。

3D 細胞モデルによるがん研究の変革

実験室レベルの研究では伝統的な 2D 培養細胞が長年にわたり標準となっているが、複雑な *in vivo* 環境の再現という点では不十分である場合が多い。これら細胞株由来 3D 細胞凝集塊は、細胞株由来スフェロイドと呼ばれている。2D 培養細胞と異なり、スフェロイドでは、腫瘍でみられる細胞間相互作用や栄養素と酸素の勾配がより正確に再現される。このような現実に近い微小環境により薬剤の移行、毒性、有効性が解明しやすくなるので、スフェロイドは薬剤スクリーニングのためのより良い基盤となる。

マイクロチューモロイドは、複雑な腫瘍環境を実験室内で再現する方法の革新的な進歩である。この小さな 3D 構造は、がん細胞とそれを支持する間質細胞の組み合わせで構成されている。マイクロチューモロイドでは腫瘍を取り囲む微小環境が再現されるため、がん細胞が隣接する細胞、細胞外基質成分および血管とどのように相互作用をするかの観察が可能になる。この動的相互作用から、腫瘍の増殖、浸潤および治療薬に対する反応についての貴重な洞察が得られる。

腫瘍由来オルガノイドは、オーダーメイド医療を次のレベルに押し上げるものである。これらのモデルでは患者ごとの腫瘍細胞が培養されるので、個々のがん特有の遺

伝的特性、分子レベルの特性が保存されている。各種薬剤に対するこれら腫瘍オルガノイドの反応を調べることで、治療を患者ごとの腫瘍プロファイルに合わせやすくなる。治療をカスタマイズし患者腫瘍の弱点をターゲットとするオーダーメイド医療にとって、この手法は非常に有望である。

このようなモデルの中で、実験室レベルから臨床へのスムーズな移行をもたらすモデルとして際立っているのが、患者由来異種移植(PDX)オルガノイド(PDXO)である。これらのモデルはPDXモデルとオルガノイド技術のメリットを併せ持ち、腫瘍の遺伝的多様性と複雑さを保持しながら、ハイスループットの薬剤試験が可能である。画期的用途には、CRISPR 技術で特定ターゲットの発現を増強したり遺伝子をノックダウンしたりすることによる PDXO の遺伝子操作の活用も含まれる。この手法は、治療に対する個々の患者の反応理解を深めるだけでなく、対応するモデルを用いることで *in vivo* 試験もしやすくなり、実験室レベルの創薬が臨床応用に橋渡しされる。

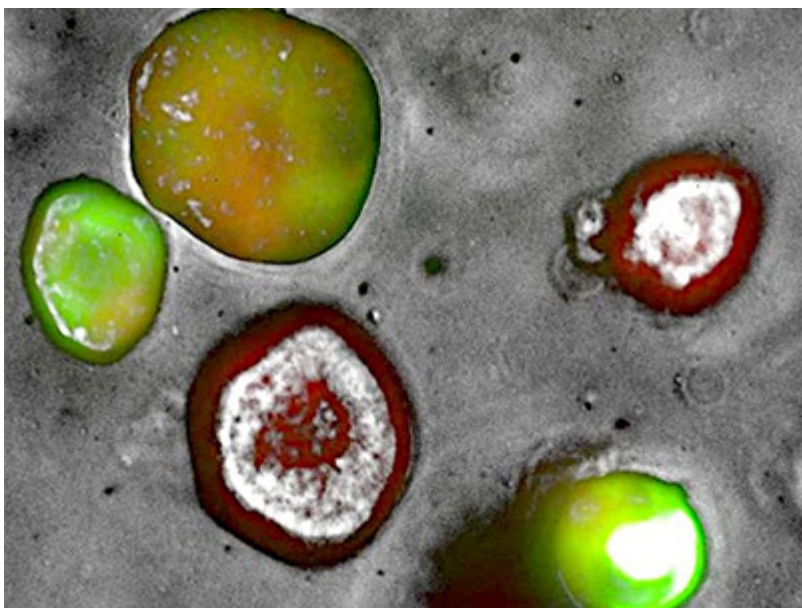
CRISPR 技術は、精密な分子生物学を利用して生物のゲノム内にある特定の DNA 配列を改変する、革命的な遺伝子編集技術である。抗がん剤の前臨床創薬段階では、CRISPR はがん細胞の精密な遺伝子改変を行う目的に利用され、それによりがんの発現と進行における特定の遺伝子の役割研究が可能になる。がん関連遺伝子をターゲットにし改変することで、薬剤ターゲット候補に関する貴重な洞察を得ることができ、新薬候補の有効性を評価でき、患者それぞれの遺伝子プロファイルに合わせたオーダーメイド医療の開発が可能になる。この技術はがん研究のペースを劇的に加速しており、ターゲットを絞った新規抗がん剤開発にとって非常に有望である。

3D 細胞 *in vitro* モデルの広範囲にわたる用途の中で、革新的アプローチとして抜き出ているのは、表現型スクリーニングにおける PDXO の利用である。表現型スクリーニングでは、新薬候補が個体(または、この場合 3D 腫瘍モデル)に及ぼす作用が観察される。この包括的手法は創薬リード特定に役立つだけでなく、リード最適化のための化学的リファインや新規ターゲット解明における非常に重要なステップにもなる。

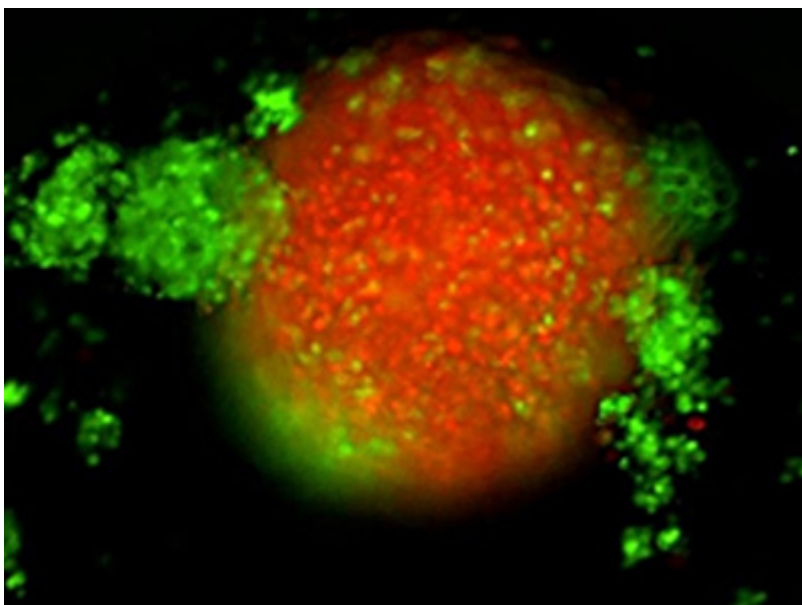
3D 細胞モデルを取り入れることには、臨床における可能性だけでなく、倫理的、現実的メリットもある。3D 細胞モデルは動物実験の必要性を大きく低下させるものであるため、倫理的研究指針に沿っており、重要性の低い実験がなくなることによって新薬開発が加速される。

また、3D 細胞モデルにより実験材料を豊富に確保しやすくなることも、大きなメリットの一つである。このようなモデルは遺伝子操作も行うことができるため、薬剤に対す

る反応の背景にある分子レベルの機序を研究することが可能になり、新薬発見の道を拓く。



mCherry-EGFP-NanoLuc を発現する 3 つのシストロンを操作したベクターを安定的にトランスフェクトした PDAC PDX オルガノイド



Kate2 を発現している TNBC 3D スフェロイド(赤)に対する活性化 T 細胞(緑)の攻撃

In Vitro コンセプト証明のための頑健な前臨床データ

Oncodesign Services では多数の PDXO モデル作製に成功しており、それらを薬剤処理、薬剤併用、CRISPER・レンチウイルス法による精密なゲノム編集といった各種操作に供している。これらの活動により治療ターゲットとその作用機序間の複雑な結びつきに関する理解が大きく進み、貴重な *in vitro* コンセプト証明が得られている。このような合理化されたプロセスは、化学、DMPK(薬物代謝・薬物動態)および *in vitro* 生物学分野にわたるエキスパートを含む当社統合チームによるデザインー合成ーテストのサイクルを促す上で特に有利である。さらに、同じ PDX モデルをさらに評価してそれらの *in vivo* 薬理特性をバリデートし、前臨床に関する包括的洞察を得ることが可能である。

以上のように、3D 細胞 *in vitro* モデルが引き起こしたパラダイムシフトは抗がん剤創薬の風景を一変させつつある。このようなマイクロチューモロイド、腫瘍オルガノイド、PDX 由来オルガノイドといったモデルは現実の患者の再現性が高く、動物モデルへの依存を低下させ、より多くの実験材料をもたらし、遺伝子操作を可能にしている。このような 3D モデルは我々が前進する過程で有効な抗がん剤開発を加速する要としての役割を演じ続け、最終的にこの困難な疾患と戦う患者のより良い成績につながることで明らかである。

著者について

このブログ記事は **Nicolas Ancellin** 博士 (Oncodesign Services 戦略プロジェクトディレクター) によるものである。同博士は創薬が専門の経験豊富な細胞分子生物学者で、現在、治療ターゲットの同定とバリデーションを支援する当社サービス Explore に携わっている。

