

## 奨励賞受賞者の横顔紹介（日本語での研究内容の紹介）

受賞年度【領域】：2022 年度【臨床】

受賞者氏名（所属先）：丸 喜明

（千葉県がんセンター研究所 発がん制御研究部）

受賞課題：オルガノイド培養技術を駆使した婦人科がんの橋渡し研究



### 【研究内容紹介】

私は修士課程修了後、臨床検査技師および細胞検査士として病理検査業務に従事し、がんの形態学だけでなく分子病理に興味を持ち、卵巣がんのゲノム解析で博士(医学)を取得しました。その後、本格的に研究の世界に足を踏み入れ、筆宝部長(現所長)が当研究所に着任されたことを契機にオルガノイド(OR)培養法を用いた発がん研究に参画し、現在は主に婦人科がんの研究に取り組んでいます。

婦人科がんには様々な組織型が存在し、それぞれ悪性度や高頻度の遺伝子異常などは異なります。しかし、そうした多様性とは無関係に治療法は基本的に外科切除と標準的な化学療法のため、治療抵抗性症例の存在や再発が臨床的に問題となっています。がんの本態解明や新規治療法を開発する上で疾患モデルの開発は重要です。そこで *in vitro* で正常上皮細胞や腫瘍細胞をより生体内に近い状態で維持可能な OR 培養法を婦人科がん領域にいち早く導入し、以下の二方向で研究を展開してきました。

#### 1. マウス由来 OR を用いた発がんモデルの開発による発がん機構解明

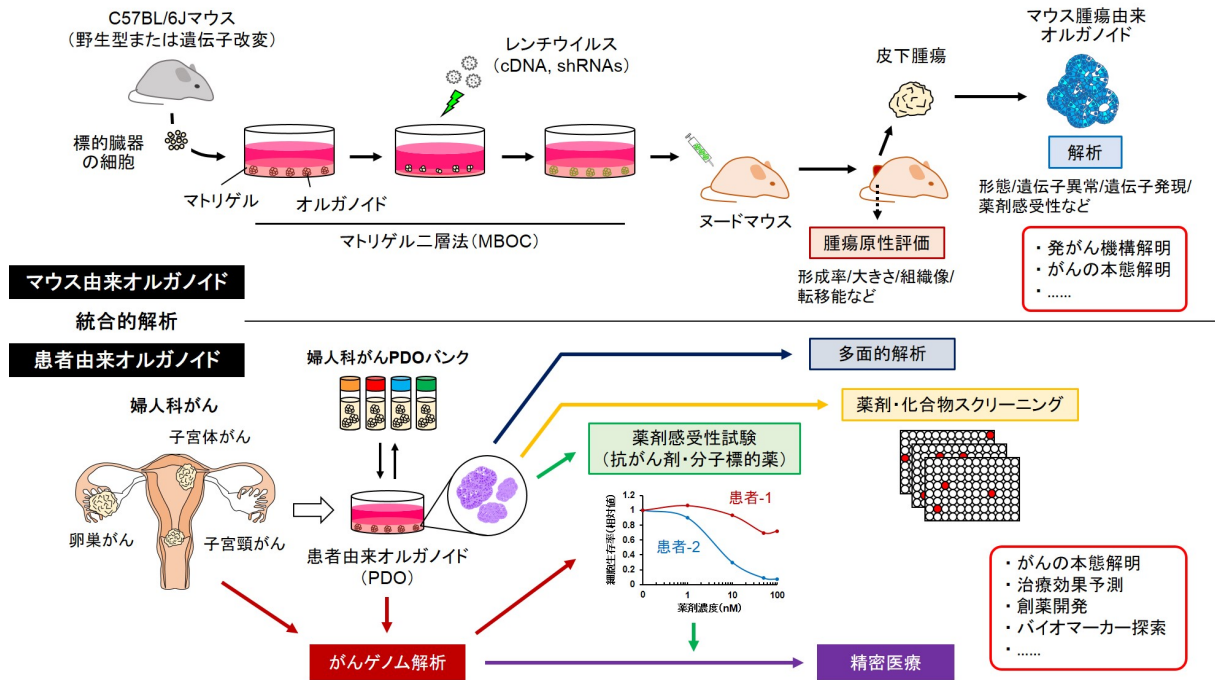
私の所属する研究室ではマウス由来正常 OR にレンチウイルスを用いて当該臓器のがんで高頻度の遺伝子異常やシグナル経路の異常を再現し、ヌードマウス皮下で腫瘍原性を評価する『ハイブリッド型発がんモデル』を開発してきました(Maru et al. *Cancer Sci*, 2019, Maru et al. *Front Genet*, 2021)。卵管 OR に Trp53 欠失と他のがん関連遺伝子の異常を組み合わせることで組織型の異なる腫瘍が誘導可能でした(Maru et al. *J Pathol*, 2021)。子宮内膜 OR では変異型 Kras と Cdkn2a 発現抑制あるいは Trp53 欠失を組み合わせることで高頻度に癌肉腫が誘導されることを見出しました(Maru et al. *Oncogenesis*, 2021)。子宮内膜 OR から転移性癌の誘導にも成功しており、その分子機構の解明を現在進めています。

#### 2. 患者由来 OR(PDO)の樹立による精密医療の実装や創薬開発の加速

卵巣がんの臨床検体に最適化したサンプル処理法と OR 培養法を独自に開発し、樹立した PDO が基本的に元の腫瘍の形態学的特徴や遺伝子異常を保持し薬剤感受性評価も可能なこと、さらに本手法が子宮体がんにも応用可能なことを確認しました(Maru et al. *Gynecol Oncol*, 2019)。その後も子宮頸部明細胞癌の PDO(Maru et al. *Cancer Sci*, 2019)や子宮頸がんの発生母地となる扁平上皮・円柱上皮接合部由来の正常 PDO を世界で初めて報告しています(Maru et al. *Cancers*, 2020)。現在、稀な組織型を含む様々な婦人科がん PDO のバンキングを推進していますが、同一患者から樹立した複数 PDO が異なる遺伝子異常や薬剤感受性を有する場合があることも確認しており、腫瘍の空間的多様性と薬剤感受性との関連についても解析を行なっています。

婦人科腫瘍は多種多様なため、研究対象として非常にやりがいがあります。今後も OR 培養技術を駆使することで、婦人科がんの本態解明や治療戦略の構築に貢献すべく日々研究に励んでいきたいと考えています。

## 本研究の概要



千葉県がんセンター研究所・発がん制御研究部：

URL: <https://www.pref.chiba.lg.jp/gan/kenkyujo/departments/mc.html>