

京都大学	博士（医学）	氏 名	辰 己 久 美 子
論文題目	Prediction for oxaliplatin-induced liver injury using patient-derived liver organoids (患者由来肝オルガノイドを用いたオキサリプラチン誘発性肝障害の予測)		
(論文内容の要旨)			
【背景】オキサリプラチン（L-OHP）は、大腸癌に対する化学療法において中心的な役割を果たす薬剤の一つである。L-OHP による肝障害は、化学療法の治療継続性や肝切除術を含むその後の治療選択に影響を与えることがある。したがって、この肝障害に対する予防を含むマネージメントは臨床的に重要であるが、そのリスクを予測する方法は未だ確立されていない。患者の肝幹細胞由来の非がん肝オルガノイドは、薬物の細胞毒性を個別に評価できる可能性があるが、L-OHP 誘発性肝障害の予測モデルとして利用された研究報告は未だない。 【目的】本研究では、患者の非がん部肝組織から樹立した肝オルガノイドを用い、L-OHP 誘発性肝障害を個別予測できるかについて検討した。 【方法】L-OHP ベースの術前化学療法後に肝切除を受けた 10 名の大腸癌肝転移患者を解析対象とした。肝オルガノイドを樹立し、肝細胞への分化培養後に毒性評価を行った。各患者において、肝障害に関連する臨床所見および肝組織切片における L-OHP 関連肝障害の程度と、樹立した肝オルガノイドの L-OHP 誘発性細胞毒性との間の相関性を評価した。さらに、L-OHP 誘発細胞毒性の機序を検討した。 【結果】血液検査における肝逸脱酵素の上昇程度から、3 名を肝障害の High-grade 群、7 名を Low-grade 群に分類した。High-grade 群では、CT 検査で脾臓サイズの増加を認め、また組織切片で類洞拡張や肝細胞変性などの L-OHP 誘発性肝障害に特徴的な病理組織学的な変化が観察された。10 名の切除肝組織から 2 週間以内で肝オルガノイドの樹立に成功した。グルコースを糖源とする標準的な培地（グルコース培地）下では両群のオルガノイドともに L-OHP 投与により乳酸脱水素酵素（LDH）漏出率の有意な増加は認められなかった。その原因として、肝オルガノイドのベースのミトコンドリアは両群とも活性が低く、L-OHP による酸化ストレスが評価できていない可能性が示唆された。糖源をガラクトースに置き換えた培地（ガラクトース培地）で肝オルガノイドを培養することで、グルコース培地下では観察されなかったミトコンドリアの活性化が示された。ベースのミトコンドリア活性は、両群間で明らかな差はみられなかった。この培養条件下で L-OHP を投与すると、High-grade 群の肝オルガノイドは、LDH 漏出率の有意な増加を示し、細胞毒性指数も有意に高く、L-OHP 誘発性の肝障害の臨床的重症度と相関した。また、L-OHP 投与により High-grade 群の肝オルガノイドでは、ミトコンドリア膜電位の有意な低下とミトコンドリアのスーパーオキシサイドの有意な増加を示したが、Low-grade 群ではみられなかった。 【結論】本研究では、ガラクトース培地下で患者由来肝オルガノイドに L-OHP を投与し細胞障害の感受性を評価することで、L-OHP 誘発性肝障害の発生を予測できる可能性が見出された。また、この細胞障害発生のメカニズムがミトコンドリアの酸化障害に起因する可能性も示唆された。			

（論文審査の結果の要旨） オキサリプラチン（L-OHP）は、大腸癌化学療法のキードラッグである。大腸癌化学療法において、L-OHP による肝障害に対する予防を含むマネージメントは重要であるが、この肝障害リスクを予測する方法は未だ確立されていない。 申請者は、大腸癌肝転移患者の切除非がん肝組織から肝オルガノイドを樹立し、肝細胞への分化培養を行った。培地の糖源を標準的なグルコースからガラクトースに置き換えることで、グルコース培地下では観察されなかった肝オルガノイドのミトコンドリアが活性化され、さらに L-OHP 誘発性肝障害の臨床的重症度と相関する L-OHP 誘発性細胞傷害を示すことを見出した。また、この L-OHP による肝オルガノイドの細胞傷害の発生が、ミトコンドリア由来の酸化障害に起因する可能性を示した。 これらの結果は、ガラクトース培地下の患者由来肝オルガノイドを用いて、L-OHP による細胞傷害の機序解明に貢献し、大腸癌化学療法の適切な治療選択に寄与すると期待される。 したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、令和 6 年 5 月 13 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日以降			