

## 総 説 (2022年度横浜市立大学医学会賞受賞研究)

オルガノイド培養法, 患者腫瘍組織移植モデルによる  
唾液腺癌に対する個別化治療開発

佐 野 大 佑

横浜市立大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

**要 旨:** 唾液腺癌は多彩な組織像を有し, 術前診断が困難である. 組織型によっては非常に不良な経過を辿るが, 手術以外に根治治療が存在せず, 唾液腺癌は難治性の希少癌の一つと言える. 今まで細胞株樹立が困難であったことから基礎研究が大きく立ち遅れており, 唾液腺癌の生物学的特徴は十分に解明されているとはいえない.

近年開発されたオルガノイド培養法では, 従来の二次元培養に比べてより生体内組織に近い環境を反映することが可能となり, 今まで細胞株樹立が困難であった癌腫についても初代培養が可能となった. 筆者らはこのオルガノイド培養法と, 腫瘍内の不均一性が保たれる Patient-derived xenograft (PDX) モデル技術を用いて, 唾液腺癌手術検体より複数の組織型からなる患者由来オルガノイド, 患者由来 PDX, PDX モデル由来オルガノイドの作製に成功した. さらに樹立したオルガノイドを同所性移植することで唾液腺癌マウスモデルも作製可能であった. これらの唾液腺癌モデルは元の腫瘍の組織学的, 遺伝学的特徴が再現されており, 作製したオルガノイドを用いた *in vitro* での薬剤効果評価, PDX モデルを用いた *in vivo* での薬剤効果評価が実現可能であった. このオルガノイド培養法と PDX モデルを用いたアプローチは, 唾液腺癌のように適切な前臨床試験モデルが存在せず新規治療薬開発が行われてこなかった悪性腫瘍の個別化治療開発に有用と考えられた. 本総説では本研究に対するこれまでの取り組みについて述べたい.

**Key words:** 頭頸部癌 (head and neck cancer), オルガノイド (organoid), 患者腫瘍組織移植モデル (Patient-derived xenograft model), 唾液腺癌 (salivary gland cancer)

## はじめに

頭頸部癌は口腔, 咽頭, 喉頭, 鼻・副鼻腔, 唾液腺, 甲状腺, 聴器を原発とする悪性腫瘍の総称であり全悪性腫瘍の5%程度を占める. 原発部位により病勢進行, 症状が大きく異なり, その組織型の9割以上が扁平上皮癌であるが, 唾液腺悪性腫瘍のように多彩な組織型を呈する希少がんも含まれる.

著者らは頭頸部癌に対する個別化治療開発を目指したトランスレーショナル研究を行う上でいくつかの頭頸部癌モデルを今まで用いてきた. 頭頸部扁平上皮癌につい

ては, その予後不良に強く関わる頸部リンパ節転移の再現が可能で, 臓器特異的な微小環境条件における宿主側要因の影響が考慮できる同所性頭頸部癌モデルを用いた研究に取り組み, 本医学会研究奨励賞受賞の荣誉に預かった<sup>1)</sup>.

一方で, 同所性担癌モデルは平面培養で継代可能な樹立細胞株を用いて通常作製されるが, その場合はがん治療を困難にしている特徴の一つである, がん組織の不均一性 (heterogeneity) や, がんの進展制御に大きな影響を与える, がん周囲に存在する微小環境を十分に再現できているとは言えず, 平面培養により維持されている細胞

株を用いた実験系としての限界が存在する<sup>2)</sup>。

現在著者らは今まで細胞株樹立が非常に困難であったことから基礎研究が大きく立ち遅れており、生物学的特徴が十分に解明されているとは言えない唾液腺癌に対する研究に注力している。本稿では、平面培養細胞株が有する限界に対するアプローチとして近年注目されている、オルガノイド培養法と患者腫瘍組織移植 (Patient-derived xenograft; PDX) モデルそれぞれの、唾液腺癌研究における有用性について当教室の研究結果を中心に述べたい。

## 唾液腺癌とは

唾液腺癌は頭頸部癌の6%、全悪性腫瘍の0.3%を占め、本邦では毎年およそ3,000人が発症する稀な悪性腫瘍である。その上、唾液腺の上皮系悪性腫瘍として提唱されている組織型は現在22種類におよび、他臓器悪性腫瘍に比べ非常に多彩な組織像を示しており、術前診断が困難である<sup>3)</sup>。代表的な組織型として唾液腺導管癌 (salivary duct carcinoma)、腺様嚢胞癌 (adenoid cystic carcinoma)、粘表皮癌 (mucoepidermoid carcinoma) などがあり、組織型によっては予後不良である。唾液腺癌の発癌機序の詳細は明らかになっていないと言えないが、組織型によっては融合遺伝子が発癌に関与していると言われ、代表的なものとして腺様嚢胞癌における *MYB-NFIB*、粘表皮癌における *CRTC1-MAML2*、乳腺類似分泌癌における *ETV6-NTRK3* がある<sup>4)</sup>。唾液腺癌に対する治療については、組織型に関わらず外科的切除術が唯一の根治治療であり、唾液腺導管癌や唾液腺腺様嚢胞癌をはじめとする高悪性度癌や切除断端陽性例等に対しては、術後放射線治療が推奨されている。一方で切除不能な局所進行唾液腺癌、あるいは再発転移唾液腺癌に対しては、エビデンスのある治療法は存在しない。その大きな理由として前述のように唾液腺癌が稀である上に組織型が多彩であることに加え、今まで細胞株樹立が非常に困難であったことから唾液腺癌の前臨床モデルが欠如しており、その結果基礎研究が大きく立ち遅れていることがあげられる。そのため、これまで唾液腺癌について組織型別の前向きランダム化比較試験は行われておらず、標準治療となるような全身化学療法は存在しない。また、希少癌であるがゆえに製薬企業による唾液腺癌を標的とした新規薬剤の創出の可能性は低く、局所進行あるいは再発・転移性唾液腺癌の治療法の開発はアンメットメディカルニーズとなっている。

## Patient-derived xenograft (PDX) モデルとオルガノイド培養法

PDX モデルは主に手術で摘出された新鮮な患者由来の

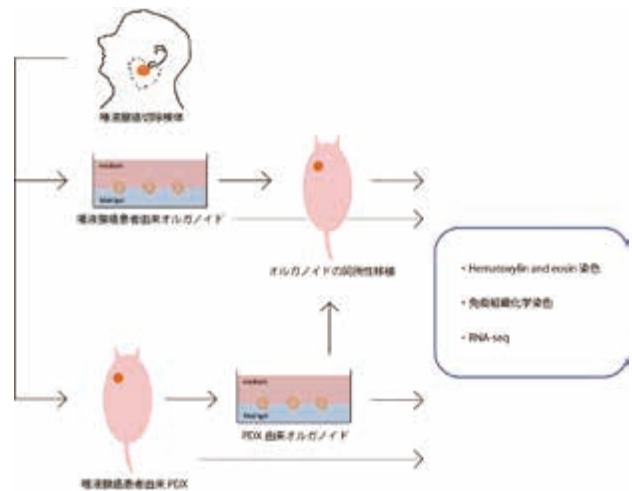


図1 研究手順

腫瘍を小さな断片に切り分け、皮下あるいは同所性に移植することで作製される<sup>5)</sup>。その際、移植した腫瘍細胞が宿主免疫により駆逐されないように重度の免疫不全のマウスが用いられることが多い。PDXモデルはマウス内ではあるが、腫瘍細胞の三次元的な増殖が可能であり、細胞株をマウスへ移植して作製する動物モデル (細胞株移植モデル: Cell line-derived xenograft, CDXモデル) と比較して、患者体内にあった元のがん細胞の性質保持がより可能となる。in vitroにおける細胞株を用いた実験系やCDXモデルを用いた薬効評価では臨床効果予測能が低いことが問題となっているが、PDXモデルでは上述のがん周囲の微小環境の他に、組織構造や遺伝情報をより維持できるという利点があり、薬効評価の臨床効果予測能はより高いと言われる。一方でPDXモデルはCDXモデルと比較して樹立率は高いとは言えず、腫瘍形成に、より時間を要し、データのばらつきが生じうる点、さらにその作製、維持はより煩雑でコストを要する点に留意する必要がある<sup>6)</sup>。

近年開発されたオルガノイド培養法は、幹細胞を含んだ細胞塊をゼリー状のマトリゲル内に包埋し、その上に幹細胞性の維持に必要な増殖因子を添加した培養液を加えて培養する方法である<sup>7)</sup>。この培養法により細胞塊内の幹細胞は自己複製と分化により自律的に臓器様の三次元構造を形成し、細胞の不死化処理を必要とせずに長期間にわたる継代培養が可能となる。このオルガノイド培養法の他の特徴として患者由来組織検体から高い樹立効率で達成できる点、三次元構造を呈し形態評価が可能となる点、があげられる。オルガノイド培養法はがん研究にも応用され、手術検体などに含まれるがん細胞から初代培養する際に、このオルガノイド培養法を用いることで高い成功率で樹立可能と言われている<sup>8)</sup>。このようにオルガノイド培養法では従来の二次元的な平面培養に比べてより生体内組織に近い環境を反映することが可能となり、非転

表1 モデル作製を試みた患者背景

Line name	性別	年齢(歳)	組織型	原発巣	T分類	N分類	M分類	PDX (passage)	PDO (passage)	PDXO (passage)
YCU-ACC-1	女	48	腺様嚢胞癌	鼻腔	4 a	0	0	10<	2	4
	男	77	腺様嚢胞癌	舌下腺	2	0	1	0	0	Not available
	男	59	唾液腺導管癌	耳下腺	4 a	2 b	0	Not available	4	Not available
YCU-ACC-4	男	67	腺様嚢胞癌	舌下腺	4 a	2 c	1	10<	9	9
	男	43	リンパ上皮癌	耳下腺	2	2 b	0	0	2	Not available
	男	59	腺癌 NOS	耳下腺	3	2 b	0	Not available	9	Not available
	女	70	腺癌 NOS	耳下腺	3	0	0	0	32	Not available
	女	61	腺様嚢胞癌	耳下腺	3	1	0	Not available	12	Not available
	女	68	腺様嚢胞癌	顎下腺	3	2 a	0	0	6	Not available
	男	83	多形腺腫由来癌	耳下腺	4 a	0	0	8	12	5
	男	51	唾液腺導管癌	顎下腺	3	3 b	0	8<	55<	35<
YCU-MYEC-16	男	58	腺房細胞癌	耳下腺	3	0	0	0	2	Not available
	男	73	多形腺腫由来癌	耳下腺	2	0	0	7<	1	5
	男	83	唾液腺導管癌	耳下腺	3	1	0	0	3	Not available
	男	69	粘表皮癌	顎下腺	3	1	0	6<	5	10<
YCU-SDC-20	女	68	リンパ上皮癌	耳下腺	3	0	0	0	3	Not available
	男	71	唾液腺導管癌	耳下腺	4 a	1	0	9<	52<	40<
	女	85	腺房細胞癌	耳下腺	2	0	0	Not available	1	Not available
	男	49	唾液腺導管癌	耳下腺	2	0	0	0	0	Not available
	男	69	多形腺腫由来癌	耳下腺	2	0	0	1	11	Not available
YCU-MEC-24	女	55	粘表皮癌	口腔底	4 a	2 b	0	5<	25	35<
	女	34	腺様嚢胞癌	耳下腺	2	0	0	1	6	Not available
	女	89	唾液腺導管癌	顎下腺	3	2 b	0	0	1	Not available
	男	78	唾液腺導管癌	硬口蓋	3	3 b	0	0	0	Not available
	女	78	腺様嚢胞癌	顎下腺	3	0	1	0	2	Not available
	女	82	粘表皮癌	耳下腺	4 a	0	0	Not available	Not available	Not available
	男	67	多形腺腫由来癌	耳下腺	3	0	0	4<	1	3
	男	67	多形腺腫由来癌	顎下腺	3	0	0	0	36<	Not available
YCU-SDC-32	男	67	多形腺腫由来癌	顎下腺	3	0	0	1	2	Not available
	女	74	未分化癌	顎下腺	3	0	0	1	3	Not available
	女	70	腺様嚢胞癌	顎下腺	2	0	0	1	3	Not available
	男	57	粘表皮癌	耳下腺	4 a	1	0	0	7	Not available
	女	70	腺様嚢胞癌	顎下腺	3	0	0	0	0	Not available
	男	66	多形腺腫由来癌	耳下腺	1	0	0	0	Not available	Not available
	男	76	唾液腺導管癌	耳下腺	4 a	2 b	0	0	4	Not available
	女	70	筋上皮癌	耳下腺	4 a	1	0	2<	7	実施せず
	女	67	腺様嚢胞癌	顎下腺	3	0	0	0	Not available	Not available
	男	71	多形腺腫由来癌	耳下腺	3	0	0	0<	5	実施せず
	女	61	多形腺腫由来癌	耳下腺	3	2 a	0	0<	1<	実施せず
	男	73	唾液腺導管癌	耳下腺	3	3 b	0	0	1<	Not available

移性で成長が遅い腫瘍細胞, その進展にがん周囲組織の影響を強く受ける腫瘍細胞など, 今まで細胞株樹立が困難であったがん細胞についても初代培養が可能となった.

### 唾液腺癌PDXモデルと 唾液腺癌オルガノイドの樹立

これらPDXモデルやオルガノイド培養法などの新しい技術を用いることで, 今まで信頼に足る細胞株がほとん

どなく基礎研究が大きく立ち遅れている唾液腺癌研究分野において, 適切な前臨床モデルの樹立を目指すのが著者らの試みである. 施設内倫理審査通過後, 全例でインフォームドコンセント取得のもとに唾液腺癌手術で得られた手術検体を用いて唾液腺癌PDXモデルおよび唾液腺癌患者由来オルガノイドの作製を, さらに樹立した唾液腺癌PDX検体からPDX由来オルガノイドの作製を試みた(図1). 表1は2022年3月時点で横浜市立大学附属病院, ならびに横浜市民総合医療センターにおいて切除が

行われ、上記のようにモデル作製が試みられた唾液腺悪性腫瘍40症例を示す。実臨床において唾液腺癌が呈する多彩な組織型が見てとれ、多い順より唾液腺腺様嚢胞癌(10例)、唾液腺導管癌(9例)、多形腺腫由来癌(9例)、粘表皮癌(4例)であった。

唾液腺癌PDXモデルは2回以上の継代が可能と確認されたものを樹立成功、唾液腺癌患者由来オルガノイドと唾液腺癌PDX由来オルガノイドについては、シストが形成され、5回以上の継代が可能と確認され、かつ継続的な増殖が確認されたものを樹立成功と定義した。唾液腺腺様嚢胞癌ではPDXモデル/PDX由来オルガノイドの短期培養(YCU-ACC-1, YCU-ACC-4)、唾液腺導管癌ではPDXモデル/患者由来オルガノイド/PDX由来オルガノイド(YCU-SDC-14, YCU-SDC-20, YCU-SDC-32)、粘表皮癌ではPDXモデル/患者由来オルガノイド/PDX由来オルガノイド(YCU-MEC-24)、筋上皮癌ではPDXモデルの樹立(YCU-MYEC-16)に成功した(表1)。全体を通して、患者由来PDXは29例中6例で樹立(樹立率20.7%)、患者由来オルガノイドは35例中4例で樹立(樹立率11.4%)、PDX由来オルガノイドは6例中3例で樹立(樹立率50.0%)が確認された。このように本研究では比較的低いモデル樹立率であったが、モデル樹立の可否と腫瘍が切除された患者情報との関連(例えば病期など)は乏しかった<sup>3)</sup>。患者由来オルガノイドとPDX由来オルガノイドが樹立できた株についてはNSGマウスの唾液腺へ同所性移植することで唾液腺癌オルガノイドの腫瘍形成能を確認した<sup>3)</sup>。

### 唾液腺癌PDXモデルと唾液腺癌オルガノイドの原発腫瘍に対する組織学的再現性

唾液腺癌切除検体、並びに同検体より樹立されたPDXモデルの腫瘍、患者由来オルガノイドあるいはPDX由来オルガノイドを同所性移植した動物モデルの腫瘍はHematoxylin Eosin染色、または各組織型に特徴的に発現するタンパクに対する免疫組織化学染色を行い、それぞれのモデルの組織学的再現性を確認した。唾液腺腺様嚢胞癌株(YCU-ACC-1, YCU-ACC-4)のPDXモデル、短期培養PDX由来オルガノイドによる同所性移植モデルでは、オリジナル腫瘍が有する組織学的特徴(YCU-ACC-1では管状型、YCU-ACC-4では篩状型)がMYB高発現など含めて再現されていた<sup>9)</sup>。唾液腺導管癌株(YCU-SDC-14, YCU-SDC-20, YCU-SDC-32)のPDXモデル、患者由来オルガノイド、PDX由来オルガノイドそれぞれによる同所性移植モデルにおいても、オリジナル腫瘍が有する高悪性度乳管癌に類似した、comedonecrosisを伴う篩状増殖パターンなどの組織学的特徴が保持された。また、唾液腺導管癌の約9割で発現するAndrogen receptor

発現がYCU-SDC-14/20/32において、約4割で過剰発現するhuman epidermal growth factor receptor 2 (HER2)の発現がYCU-SDC-20/32において確認された<sup>3)</sup>。同様に、粘表皮癌株(YCU-MEC-24)のPDXモデル、患者由来オルガノイド、PDX由来オルガノイドそれぞれによる同所性移植モデルにおいても、オリジナル腫瘍が有する粘液産生細胞と透明細胞で裏装された嚢胞様構造物などの組織学的特徴が保持されていた。最後に、筋上皮癌株(YCU-MYEC-16)ではPDXモデルにおいて、オリジナル腫瘍が有する筋上皮性分化を示す組織学的特徴が保持されていた。以上のように、異なる組織型でそれぞれオリジナルの組織学的特徴を再現していることを確認した<sup>3)</sup>。

### 唾液腺癌PDXモデルと唾液腺癌オルガノイドの原発腫瘍に対する遺伝学的再現性

本研究では原発巣とペアとなる正常組織の採取が不十分であり、これらのPDXモデル、患者由来オルガノイド、PDX由来オルガノイドにおける遺伝学的再現性については以下に記すようなアプローチで検証した。PDXモデル、患者由来オルガノイド、PDX由来オルガノイドにおける遺伝子発現プロファイルはRNA-seqを行い、公開データベースから得られた180例の唾液腺癌の遺伝子発現量と統合し解析し、主成分分析において、樹立したPDXやオルガノイドが各唾液腺癌組織型に分類が可能であることを確認した。またモデル間(PDX対患者由来オルガノイド、PDX対PDX由来オルガノイド、患者由来オルガノイド対PDX由来オルガノイド)の発現プロファイルは非常に強い相関関係を示し、類似していた<sup>3)</sup>。各モデルにおける遺伝子異常については、唾液腺癌で頻繁に見られる代表的な遺伝子変異がそれぞれでも認められ、また唾液腺腺様嚢胞癌株のYCU-ACC-4において唾液腺腺様嚢胞癌で見られるMYBL1-NFIBが、粘表皮癌株のYCU-MEC-24において粘表皮癌株で見られるCRCT1-MAML2が確認された<sup>3)</sup>。以上のように、本研究では患者検体における健常部コントロールとの対比が不十分というリミテーションが存在するが、各モデルはオリジナルの遺伝学的特徴を再現していると思われた。

### 唾液腺癌PDXモデルと唾液腺癌オルガノイドによる前臨床モデルとしての有用性

唾液腺腺様嚢胞癌では短期間培養されたPDX由来オルガノイドを用いて*in vitro*における薬効評価が複数の薬剤で可能なことを示した<sup>9)</sup>。さらにHER2の過剰発現が確認されている唾液腺導管癌株YCU-SDC-20については、HER阻害薬であるlapatinibの薬効評価を試みた<sup>10)</sup>。lapatinibは唾液腺導管癌PDX由来オルガノイドにおいて

HER2およびHER2 pathway下流タンパクのリン酸化を濃度依存性に阻害し, アポトーシスを誘導した。また, lapatinibは唾液腺導管癌PDXにおいて腫瘍体積をコントロール群と比較して有意に減少させた<sup>10)</sup>。以上のように唾液腺癌PDXモデルと唾液腺癌オルガノイドは今まで欠如していた唾液腺癌研究における前臨床モデルとして有用である可能性が示唆された。

## 本研究の限界

一方で, 本研究ではいくつかの考察すべき点が存在した。特に唾液腺腺様嚢胞癌株など成長速度が遅い組織型では, より実用に耐えるPDX由来オルガノイドを主に使用していたが, 継代期間の経過と共にマウス間質細胞のコンタミネーションの可能性が考えられ<sup>3)</sup>, PDX, あるいはPDX由来オルガノイドを用いる実験系では, 早いpassageの細胞を用いる必要があると考える。また樹立した細胞株の宿命ではあるが, 継代に伴うモデルのプロファイル変化の可能性という点からも早いpassageの細胞を用いるべきと考えた。また前述のように本研究では腫瘍検体とペアとなる正常組織の採取が不十分であるという大きな研究デザイン上の限界があり, 唾液腺癌切除検体が有する腫瘍の不均一性, 遺伝子発現プロファイルが, 各モデルの樹立を経てどのように変化するかが十分に検討されていない。さらに, 本研究におけるPDXモデル, 患者由来オルガノイドの樹立率が他癌腫のそれらと比較して低いのは否めない。元々平面培養での細胞株樹立が難しい癌腫であることが低いモデル樹立率に影響していると思われるが, より効率的なモデル樹立アプローチに取り組む必要がある。

これらの点については本研究とほぼ同時期に複数の他研究室から唾液腺癌患者由来オルガノイドライブラリ樹立の報告がなされており<sup>11,12)</sup>, 本研究結果と比較してより高いオルガノイド樹立の成功率を示している。これらの報告では短期のオルガノイド培養成功率を示しており, 長期的なオルガノイド培養成功を示す本研究結果と単純に比較することはできないが, オルガノイド培養法の手技に大きな違いはないようである。一方で, Ishikawaらは本研究とは異なりオルガノイド培養の際にconditioned mediaを用いたオルガノイド樹立の報告をしており, オルガノイド培養の際の培養条件を改善させる余地があるかもしれない。conditioned mediaの他にconditional reprogramming<sup>13)</sup>等の新しい技術を取り入れることで, より効率の良いオルガノイド樹立を目指したい。これらの報告では本研究では行えなかった唾液腺癌切除検体とペアとなる正常組織をコントロールしており, 患者由来オルガノイドが切除検体が有する遺伝学的特徴を保持していることが示されている。

## さいごに

唾液腺癌研究における有用性を示すことができたオルガノイド培養法とPDXモデルというツールを用いて, 今後は唾液腺癌の治療開発に取り組むとともに, 明らかになっていない唾液腺癌の病態解明にも取り組んでいきたい。また, オルガノイド培養法, PDXモデルを用いた本研究のアプローチは, 唾液腺癌に限らず今まで研究が十分になされてこなかった他癌腫にも応用が可能であり, 希少がんにおけるアンメットメディカルニーズ解消へのプラットフォーム形成に着手できればと考えている。

## 謝 辞

横浜市立大学医学会賞受賞に際し, 本学医学会並びに倶進会の先生方, 関係者の皆様へ深く感謝申し上げます。本研究は本学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学主任教授である折館伸彦先生を中心に, 本学, 学外の多くの先生方のご指導, ご支援を得て行われました。ここに重ねて厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) 佐野大佑: 同所性頭頸部癌モデルを用いた頭頸部癌頸部リンパ節転移の機序の解明. 横浜医学, **64**: 21–26, 2013.
- 2) 佐野大佑, 折館伸彦: 頭頸部がんトランスレーショナルリサーチにおける動物モデル. 頭頸部癌, **45**: 366–368, 2019.
- 3) Aizawa Y, Takada K, Aoyama J, et al.: Establishment of experimental salivary gland cancer models using organoid culture and patient-derived xenografting. Cell Oncol (Dordr), **46**: 409–421, 2023.
- 4) 長尾俊孝: 唾液腺腫瘍の病理診断 – 最近の進歩と診断の実際 –. 診断病理, **31**: 181–193, 2014.
- 5) Hidalgo M, Amant F, Biankin AV, et al.: Patient-derived xenograft models: an emerging platform for translational cancer research. Cancer Discov, **4**: 998–1013, 2014.
- 6) 患者腫瘍組織移植モデル (Patient-derived xenografts) を用いた創薬研究手法の開発. [https://www.ncc.go.jp/jp/ri/department/pharmacology\\_therapeutics/project/040/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/ri/department/pharmacology_therapeutics/project/040/index.html).
- 7) Sato T, Vries RG, Snippert HJ, et al.: Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures *in vitro* without a mesenchymal niche. Nature, **459**: 262–265, 2009.
- 8) Drost J, Clevers H: Organoids in cancer research. Nat Rev Cancer, **18**: 407–418, 2018.
- 9) Takada K, Aizawa Y, Sano D, et al.: Establishment of

- PDX-derived salivary adenoid cystic carcinoma cell lines using organoid culture method. *Int J Cancer*, **148**: 193–202, 2021.
- 10) Aoyama J, Nojima Y, Sano D, et al.: Effect of HER2-targeted therapy on PDX and PDX-derived organoids generated from HER2-positive salivary duct carcinoma. *Head Neck*, **45**: 1801–1811, 2023.
- 11) Wang B, Gan J, Liu Z, et al.: An organoid library of salivary gland tumors reveals subtype-specific characteristics and biomarkers. *J Exp Clin Cancer Res*, **41**: 350, 2022.
- 12) Ishikawa T, Ogawa T, Shihara M, et al.: Salivary gland cancer organoids are valid for preclinical genotype-oriented medical precision trials. *iScience*, **26**: 106695, 2023.
- 13) Palechor-Ceron N, Krawczyk E, Dakic A, et al.: Conditional Reprogramming for Patient-Derived Cancer Models and Next-Generation Living Biobanks. *Cells*, **8**: 1327, 2019.

### Abstract

#### TRANSLATIONAL RESEARCH USING ORGANOID CULTURE TECHNOLOGY TO DEVELOP PERSONALIZED THERAPIES FOR SALIVARY GLAND CANCER

Daisuke SANO

*Department of Head and Neck Surgery, Yokohama City University School of Medicine*

Salivary gland carcinoma (SGC) is an uncommon malignancy with diverse histological features, making preoperative diagnosis difficult. Due to the lack of preclinical experimental models, its molecular biology remains largely unknown. The recently developed organoid culture method and patient-derived xenograft (PDX) model, which can mimic the characteristics and heterogeneity of the original tumors, have emerged as useful tools to overcome the limitations of conventional two-dimensional culture methods.

PDXs and patient-derived organoids (PDOs) were successfully established using multi-tissue type specimens from surgically resected SGCs. PDX-derived organoids (PDXOs) were also generated using specimens derived from SGC PDXs. *In vivo* tumorigenicity was confirmed by orthotopic transplantation of SGC organoids. Overall, SGC PDXs and SGC mouse models were found to retain their histological features, as well as genetic characteristics, including transcriptional profiles, genomic variants, and fusion genes of the corresponding SGC tumors, by orthotopic transplantation of SGC PDOs/PDXOs. Furthermore, it was demonstrated that these preclinical SGC models were useful for evaluating drug efficacy *in vitro* and *in vivo*. These results suggest that our SGC models could be used as tools to address the unmet medical needs for the development of novel therapeutics for patients with malignancies such as SGC. In this review, the progress of our work to date is described.