

免疫不全マウスによる患者由来異種移植片 (PDX) の作製と研究利用

宮城 洋平

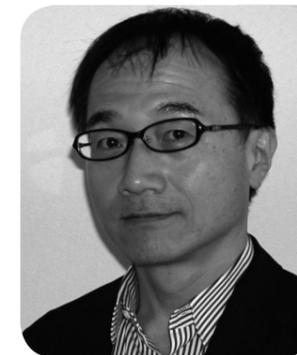
神奈川県立がんセンター臨床研究所がん分子病態／がん治療学部

患者から外科切除されたがん組織を直接、免疫不全マウスに移植して研究に利用する試み、いわゆる Patient Derived Xenograft (PDX) の作製は、株化がん細胞によるヒトがんマウスモデルの限界が数々指摘されるなか、個別化医療のための強力な研究、評価ツールとして様々なレベルの免疫不全を持つマウスで研究が進められてきた。我々は、実験動物中央研究所が作製した T、B、NK 細胞の機能不全を持つ NOG マウス (NOD/Shi-scid/IL2Rγ^{null}) を用いて、100 例強の種々の外科切除腫瘍について、皮下移植 (s.c.)、組織片移植 (単細胞に分散しない) による PDX 作製を試みた。強度の免疫不全マウスを用いることで格段に改善されることを期待した生着率 (engraftment rate) は 53% で、Nude マウスを用いた研究でも、より高い PDX 生着率の報告が散見された。PDX の作製に統一された SOP はなく、生着の定義も明確ではないので、単純に文献間で、その結果を比較できないが、生着には、免疫学的な拒絶以外の、がん細胞が持つ特性、がん組織に有利に働く宿主炎症反応、微小環境 (s.c. か orthotopic か) などが、大きく関わっていることを再認識させられた。我々の PDX では、転移巣の生着率 65% (50/79)、原発巣 27% (11/37) で、転移能を獲得したがん細胞の生着率が高い可能性が示唆された。また、原発巣移植の移植腫瘍の内訳は、約半数の 16 例が非上皮性腫瘍で、消化管間葉系腫瘍 (GIST) 10 例、悪性膠芽腫 5 例、MPNST 1 例で、これらの生着率は 1/16 と極端に低い結果を示した。非上皮性腫瘍の生着、増殖には、微小環境の影響が高いのか、GIST、悪性膠芽腫、といった腫瘍そのものの性質なのか、更なる検討が必要である。生着した Xenograft の組織像は極めて移植腫瘍に近似しており、がん細胞／組織が、移植源と同じ微小環境を再構築できることが生着に大きく関わっていることが解る。

本シンポジウムの「新しい治療法の開発を目指す患者由来がんモデル」の観点からみた NOG マウス PDX の最大の優位性は、移植源と高い近似性を示す組織像、がん間質の再構成にある。最初に患者腫瘍を移植したマウスを F0 とすると、我々の経験では、がん間質は、F3-Xenograft までにマウス由来の細胞で構築されるようになるが、極めて近似している。東京医科歯科大学難治ゲノム病理 (石川俊平教授) との共同研究では、Xenograft の RNAseq による発現解析を、mouse mRNA、human mRNA に分けて解析することで、間質細胞→がん細胞、がん細胞→間質細胞、の関係を分析すること (interactome) が可能となった。当該腫瘍の治療分子標的の探索、同定に於いては、がん細胞側の分子とするか、間質細胞側の分子とするか、その組み合わせとするかなど、詳細な解析による研究開発を期待することができる。一方で、経費と労力、多数の患者を想定した throughput 性を考えた場合に、患者がん組織からのがん細胞の初代培養や、これに細胞外基質を加えた 3 次元培養、更に、間質構成細胞やその幹細胞を加えたオルガノイド培養等の技術が多数開発されている。今後は、これらの技術と PDX の比較解析や、凍結保存した初代培養／3 次元オルガノイド培養から必要に応じて随時 PDX が作製できるか、また、この 2 次的 PDX と通常の PDX との比較、s.c. と orthotopic 移植の比較などを進めて、効率化と用途に合った技術の選択が重要になってくるものと考えられる。

【文献】

1. Establishment of patient-derived cancer xenografts in immunodeficient NOG mice. Chijiwa T, Kawai K, Noguchi A, Sato H, Hayashi A, Cho H, Shiozawa M, Kishida T, Morinaga S, Yokose T, Katayama M, Takenaka N, Suemizu H, Yamada R, Nakamura Y, Ohtsu T, Takano Y, Imai K, Miyagi Y, Nakamura M. Int J Oncol 47(1):61-70, 2015.



宮城 洋平

神奈川県立がんセンター臨床研究所／生体試料センター

1986年 横浜市立大学医学部卒
 1992年 博士 (医学)、横浜市立大学医学部病理学教室助手
 1990年 国立がんセンター研究所 リサーチレジデント
 1994年 スクリップス研究所 (米サンディエゴ) 免疫血管生物学 リサーチフェロー
 1996年 横浜市立大学医学部病理学教室助手、講師
 2000年 神奈川県立がんセンター臨床研究所腫瘍病理研究室 研究員
 2012年 同 臨床研究所がん分子病態学部 部長
 2017年 神奈川県立がんセンター生体試料センター センター長