

患者腫瘍移植モデル (Patient-derived tumor xenograft) の薬剤開発への活用

岡田 誠治

熊本大学エイズ学研究センター・大学院医学教育部

悪性腫瘍の病態解析や新規治療法の開発には、適切な解析系が必要である。これまでに、様々なマウス腫瘍モデルや腫瘍細胞株などが用いられてきたが、これらのモデルは必ずしも腫瘍の臨床病態を反映しうるものではなく、前臨床試験結果が臨床応用に直結するものではなかった。そのため、前臨床試験で有効とされた薬剤が、臨床試験で無効となる事例がかなりの確率で認められた。近年、様々な高度免疫不全マウスが開発され、ヒト細胞の移植が容易になり、患者腫瘍移植マウスモデル (Patient Derived Tumor Xenograft: PDX マウス) が開発された。PDX は、患者由来腫瘍細胞を、免疫不全マウス皮下・同所・腎皮膜下等に移植して作成する。PDX モデルでは細胞株と異なり当初の腫瘍の性質を維持していることから、in vivo における薬効評価や腫瘍の病態解析や個別化医療への活用が期待されている。最近、米国国立がん研究所 (US National Cancer Institute: NCI) は、従来薬剤スクリーニングに用いてきた腫瘍細胞パネル NCI-60 Human Tumor Cell Lines Screen から、PDX にシフトすると発表した。

1962年 Nude マウスの発見以来、免疫不全マウスにヒト腫瘍細胞を移植した腫瘍マウスモデルの作成が試みられてきた。その後、NOD/Scid マウス等の更に免疫不全度の高いマウスを用いることで高い確率でヒト腫瘍細胞株の移植が可能となった。近年、NOD/Scid マウスや BALB/c マウスをベースとした遺伝子改変マウスを用いて様々な高度免疫不全マウスが開発された。特に、NOG (NOD/Scid/IL2Rγ^{null}) マウス、NSG (NOD/Scid/IL2Rγ^{null}) マウス、NOJ (NOD/Scid/Jak3^{null}) マウスは、成熟した T 細胞 B 細胞 NKT 細胞と NK 細胞の欠損に加えて、補体活性の欠失と樹状細胞及びマクロファージの機能低下が認められる超高度免疫不全マウスであり、様々なヒト由来の細胞の移植・生着が可能であることが示された。私達は、NOD マウス及び BALB/c マウスをベースとした遺伝子改変マウスにより成熟したリンパ球と NK 細胞を消失させた新規高度免疫不全マウス：NOD/Scid/Jak3^{null} (NOJ) マウスと BALB/c Rag-2^{null} Jak3^{null} (BALB/c RJ) マウスを用いて PDX の樹立を試みている。

原発性滲出性リンパ腫 (Primary effusion lymphoma: PEL) は、HHV-8 の B 細胞への感染に起因し、HIV-1 感染などの免疫不全状態で発症する極めて予後の悪いリンパ腫である。PEL 患者由来の細胞を NOJ マウス腹腔内で継代することで PEL PDX を樹立した。一方、培養により同一患者由来の PEL 細胞株、GTO を樹立した。High-throughput screening により薬剤感受性を検討したところ、PEL PDX と GTO では薬剤感受性が異なっており、両者に感受性のある薬剤から Survivin 阻害薬である YM-155 の抗 PEL 作用が確認された。

メコン川流域では、肝吸虫感染を起因とする胆管細胞癌 (Cholangiocarcinoma: CCA) が多発し、大きな社会問題となっている。BALB/c RJ マウスに患者由来胆管細胞癌を皮下移植したところ、約 75% の確率で PDX の樹立が可能であった。また、PDX 細胞の培養から 4 株の細胞株が樹立された。一方、分子標的薬 X の有効性を PDX で確認したところ、標的分子が高発現している PDX では顕著な腫瘍増殖抑制効果が得られた。

PDX は、従来のモデルに比してヒト腫瘍をかなり忠実に再現しており、腫瘍の病態解析・個別化がん治療において有用なツールとなりつつある。前臨床試験結果が臨床試験に反映されやすく、薬剤開発における動物実験の効率的な運用と動物の福祉・愛護にも貢献する。今後、高度免疫不全マウスの改良や PDX ライブラリーの充実により、Precision cancer medicine への活用が期待される。

【学会賞など】

- 2010年 日本白血病研究基金一般研究賞
「ヒト白血病モデルマウスを用いた生体イメージングによる治療評価システムの樹立」
- 2000年 むのはな同窓会学術賞「転写因子c-Fosによる血液細胞の機能制御」
- 1993年 日本血液学会奨励賞「高度に純化されたマウス血液幹細胞の機能解析」

【文献】

1. *Okada S, Kariya R, and Vaeteewoottacharn K. Establishment of Patient-derived tumor xenograft (PDX) model and application for precision cancer medicine. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 66:225, 2018
2. Goto H, Kariya R, Kudo E, Okuno Y, Ueda K, Katano H and *Okada S. Restoring PU.1 induces apoptosis and modulates viral transactivation via interferon-stimulated genes in primary effusion lymphoma. *Oncogene* 36:5252, 2017
3. 岡田誠治. 患者腫瘍移植マウスモデル (Patient-Derived Tumor Xenograft : PDX) とその活用 - 個別化がん治療 (Precision Cancer Medicine) に向けて - *Cytometry Research* 27:51, 2017
4. Goto H, Kojima Y, Matsuda K, Kariya R, Taura M, Kuwahara K, Nagai H, Katano H, and *Okada S. Efficacy of anti-CD47 antibody-mediated phagocytosis with macrophages against primary effusion lymphoma. *Eur J Cancer* 50:1836, 2014



岡田 誠治

熊本大学エイズ学研究センター・大学院医学教育部 教授

- 1985年 自治医科大学医学部卒
- 1985年 茨城県衛生部医務課技術吏員、11年間茨城県で地域医療に従事
- 1992年 博士 (医学) 取得
- 1996年 千葉大学医学部附属高次機能制御研究センター 助手
- 2000年 千葉大学大学院医学研究科発生医学講座分化制御学 助教授
- 2002年 熊本大学エイズ学研究センター 教授
- 2003年 熊本大学大学院医学教育部 教授
- 2006年 生命資源研究・支援センターアイソトープ総合施設長兼任