

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2180 号

Establishment of PDX model derived from soft tissue tumor

軟部肉腫由来異種移植モデルの確立

嶋田 泰宏 (しまだ やすひろ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

腫瘍に有効な薬剤のターゲット探索や新規薬物開発、薬効の研究では、株化した細胞を用いた研究が主流であった。一方、株化した細胞は、オリジナルの腫瘍とは性状が異なるため、患者由来の細胞に近い組織を用いて研究をすべきことが求められてきた。患者腫瘍異種移植モデル (Patient-derived xenografts ; PDX) は、こうした背景の中、確立されてきた。PDX の有用性に関しては、National Cancer Institute (NCI) からのレビュー (2016 年) によって、PDX の組織形態が患者の組織や遺伝子特性に類似し、株化細胞では及ばない有用性があることが示されたことより、今後の薬物開発の中で、薬効試験は PDX が主になっていくことは間違いない。以上を背景に、本論文では、希少な軟部肉腫の PDX モデル獲得のため、移植後の増殖、組織学的解析によって PDX 構築を試みた。本研究において、手術検体を冷蔵下にて運搬、入手後、非血清培地にて検体を洗浄及び付属組織を除去した。検体は冷蔵した培地中にて 1mm 片に裁断後、移植針に挿入した。動物は SCID マウスを飼育し、移植前に背部除毛を実施した。移植は背部皮膚を 3mm 程切開し移植針の先端を挿入し、処理した検体を皮下に移植した。移植後は腫瘍径を経時的に測定並びに摘出後、病理学的に組織診断を実施した。結果として、多型性平滑筋肉腫 (高悪性グレード) と診断した検体において高い増殖性を示す症例を得た。増殖性はマウス間の維持継代を 3 世代継続したところ、世代経過毎に増殖性が向上した。そこで、平滑筋肉腫マーカーの免疫染色並びに病理学的観察を実施した結果、平滑筋に特異的なマーカータンパク質の発現を確認したこと、組織学的に多型性平滑筋肉腫の形態を維持していたことから、ヒト癌の特性を維持した外挿性の高い PDX モデルの 1 例の構築に成功した。我々の研究において、PDX モデルの一例を得たが、生着率の低さ、増殖性の変化に対する原因の追究は未だ達成していない。恐らく、増殖における足場構造の変化や、マウス生体内における新生血管、間質、炎症細胞などの癌微小環境の違いが影響していることが考えられる。一方、希少がんの PDX モデルを得たことから、がん遺伝子の同定、分子標的薬を含めた新規治療薬の創生研究に応用できるため、今後、創薬スクリーニングを含め検証を開始する予定である。