

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2485 号

Comparative study on the efficacy and exposure of molecular target agents in non-small cell lung cancer PDX models with driver genetic alterations

遺伝子変異陽性肺がん PDX モデルと元患者における分子標的薬の薬剤暴露量と有効性に関する比較研究

徐 仁美 (じょ ひとみ)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

患者の腫瘍組織を免疫不全マウスに直接移植して作成する患者腫瘍組織移植 (PDX) モデルは、患者腫瘍の不均一性や組織構造を維持しており、従来の細胞株移植モデルと比較して臨床での治療効果を高い精度で反映するとされている。しかし、臨床効果を予測することを目的とした PDX モデルの評価方法は十分に確立されていない。我々は、遺伝子変異陽性肺がん PDX モデルを用いて分子標的薬の薬効試験を行った。本研究の目的は、遺伝子変異陽性肺がん PDX モデルの特徴を明らかにし、臨床効果の予測における有用性と評価方法を検討することとした。国立がん研究センター中央病院で治療を受けた肺がん患者より採取した腫瘍組織を用い、PDX モデルを作成した。このうち遺伝子変異を有する 5 つの PDX を選択し、各々のモデルにおける遺伝子変異に対応する 9 種類の分子標的薬を投与し、PDX モデルにおける 21 日後の薬効と元患者の治療効果を比較評価した。腫瘍組織を用い全エクソン解析とトランスクリプトーム解析、最終投与 24 時間後の腫瘍組織を用い液体クロマトグラフィータンデム質量分析装置による血中・腫瘍中の薬物濃度測定、マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析計による腫瘍内薬物分布解析を行った。遺伝子変異陽性肺がん患者 76 例から採取された検体のうち PDX が樹立できたのは 15 例 (20%) であった。分子標的薬耐性例は、非投与例に比べ PDX の樹立率が高い傾向にあった (19% vs. 0%)。元患者で認められた遺伝子変異は PDX でもほぼ維持されていた。PDX モデルにおける薬効と元患者の臨床効果は一部の症例で関連したが、関連しない症例も認められた。薬物の血中・腫瘍内濃度はいずれも低値であり、薬効との明らかな相関は認められなかった。また、薬物の腫瘍内空間分布は不均一性が認められる一方、腫瘍内の薬物分布と標的タンパクの分布の関連は認められなかった。本研究では、遺伝子変異陽性肺がんにおいて 5 例の PDX を選択し薬効評価をおこなった。元患者の臨床効果は、PDX において部分的に再現することができた。PDX モデルにおける薬物投与早期の薬物動態や腫瘍内薬物動態を詳細に解析することで、薬剤の作用機序を明らかにすることができる可能性がある。今後は、PDX を用いた患者の臨床効果の再現や予測において、さらなる精度向上を目指した適切な評価方法や指標の開発が望まれる。