

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)

論文審査結果の要旨

本論文は、肺がん患者の腫瘍検体から患者腫瘍組織移植 (PDX) モデルを作成し、中でもドライバー遺伝子変異を有する 5 株の PDX を用いた薬効試験を行い、患者の治療効果との相関を薬物体内動態の観点から検討した論文である。PDX は患者腫瘍の不均一性や組織構造を維持し、高い精度で臨床効果を反映する評価モデルとされている。しかし、患者の臨床効果の再現性や、予測の評価方法は未だ確立されていない。このため本研究では、遺伝子変異陽性肺がん患者 76 例から作成された 15 例 (20%) の PDX のうち、EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子、ROS1 融合遺伝子、HER2 遺伝子増幅を持つ PDX 5 株に着目し、元患者との分子標的薬の治療効果の比較を行なった。PDX モデルを用いた薬効試験において、EGFR 遺伝子変異や ROS1 融合遺伝子を有する PDX では元患者の臨床効果を再現することができた。しかし ALK 融合遺伝子を有する PDX では患者の治療効果との乖離が認められた。薬物体内動態の観点から比較することを目的として、薬物血中・腫瘍内濃度の測定、腫瘍内薬物空間分布解析を実施したところ、最終薬物投与から 24 時間後の血中・腫瘍内薬物濃度は非常に低く、薬効との相関は認められなかった。腫瘍内分布評価では、薬剤によって分布の不均一性が確認された。PDX モデルは、薬剤開発のスクリーニング系として有用であるが、患者の臨床効果を予測するツールとしての有用性を高めるためには、評価方法の構築が重要である。本研究は PDX における薬物動態を評価した世界で初めての報告であり、PDX という評価モデルを活用していく上で薬物動態の評価方法や留意点を示した重要な報告である。今後、より高い精度での臨床効果予測を目指した PDX の利活用の推進において臨床的に非常に意義のある論文と考える。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。