

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16430

研究課題名（和文）希少がんPatient-Derived Xenograftを用いた薬剤開発

研究課題名（英文）Patient-derived xenograft models for rare cancer drug development

研究代表者

小島 勇貴 (Kojima, Yuki)

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・医員

研究者番号：40577904

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：1：子宮頸部胃型腺がんPDXを用いて治療標的となるタンパクの発現解析およびWES、RNAseqを行った。HER3の強発現が示され、治療標的となる可能性が示唆された。  
2：希少がんPDX52株を用いて、治療標的となるHER2のタンパク発現を免疫染色で評価した。難治性の希少がんであるCIC-rearranged sarcomaがHER2低発現を示しており、HER2を標的とする治療薬（trastuzumab deruxtecan）による薬効評価を行った。CIC-rearranged sarcoma のPDX 3株において、trastuzumab deruxtecanの薬効が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

希少がんはproof of concept 取得のための前臨床試験を実施する体制が整っていないため、治療開発が乏しいことが大きな課題である。本研究は希少がんである子宮頸部胃型腺がんおよびCIC-rearranged sarcomaのPDXを用いて、治療標的となるバイオマーカーの同定を行い、CIC-rearranged sarcomaについてはin vivoでの薬剤の薬効を検証した。治療抵抗性かつ予後不良である希少がんにおいて新たな治療開発の可能性を示すことができ、学術的にも社会的にも極めて意義深いと考える。

研究成果の概要（英文）：1: Therapeutic target protein expression analysis and WES and RNAseq were performed using the PDX of cervical gastric-type adenocarcinoma, showing strong expression of HER3, suggesting a potential therapeutic target.

2: Expression of HER2 was assessed by immunostaining using the rare cancer PDX library. CIC-rearranged sarcoma, a refractory rare cancer, showed low HER2 expression and was evaluated for drug efficacy with a HER2-targeted therapeutic (trastuzumab deruxtecan). Efficacy of trastuzumab deruxtecan was shown in the PDX3 strain of CIC-rearranged sarcoma.

研究分野：translational research

キーワード：希少がん PDX ドラッグリポジショニング バイオマーカー

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

希少がんはがん全体の 15-22% を占め、主要ながん種と比較して標準治療を確立することが難しく、予後不良な疾患である。他のがんと同様に臨床試験を実施することが望ましいが、希少性に起因する症例集積の困難により治療開発は滞っている。一方で、希少がんの中でも消化管間質腫瘍 (GIST) に対するイマチニブやスニチニブ、膵・消化管原発の神経内分泌腫瘍に対するスニチニブ、甲状腺髄様がんに対するバンデタニブなど特定の希少がんに対しては有効性を示す薬剤開発に成功しており薬事承認されている。しかし、多くの希少がんはエビデンスレベルの高い科学的根拠を有する治療方法が乏しく、日常診療においては希少がん患者への対応が求められるため、希少がんの治療開発は喫緊の課題である。一方で、希少がんは proof of concept (POC) 取得のための前臨床試験を実施する体制が整っていないことが大きな課題である。

近年では、前臨床試験での薬効評価モデルとして、腫瘍の不均一性やヒトの生体に類似した腫瘍微小環境を維持する Patient-Derived Xenograft (PDX) モデルが注目されている。従来は細胞株を用いて前臨床試験が行われていたが、PDX モデルによる薬効評価は、生体に近い微小環境で 3 次元的な増殖モデルを評価することが可能であり、臨床効果の予測性が高いことが明らかとなり、米国国立がん研究所では薬剤開発を細胞株から PDX モデルへと置き換えることを公表している。PDX モデルの薬剤開発は急速に進むことが予測されているが (*Nat Rev Cancer*, 2017)、欧米における PDX ライブラリーは主要ながん種が中心に集められて、希少がんの PDX 検体は乏しい。このため、希少がん PDX モデルによる薬剤開発は重大な社会的要請に応えるものである。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、希少がん患者由来の PDX 検体を用いて、腫瘍個別の情報に基づいた承認薬を薬効評価し、薬剤開発・早期臨床試験へ繋げることである。

### 3. 研究の方法

希少がん PDX 検体から得られる腫瘍組織を用いて病理学的検討および遺伝子学的検討を行う。検討するバイオマーカーは、標的薬剤を有するタンパク発現や遺伝子異常である。タンパク発現は免疫染色、遺伝子異常については PDX の腫瘍組織から DNA を抽出し次世代シーケンサーを用いて評価を行う。腫瘍個別のバイオマーカー情報をもとに、治療標的の選定、候補薬剤の決定を行う。

バイオマーカーが特定された希少がん PDX を対象に、分子標的薬を入手し薬効評価を行う。分子標的薬の候補は、承認薬として実臨床で用いられる薬剤を用いる。PDX での薬効評価は、それぞれの薬剤の前臨床試験の投与方法を参考とし、コントロール群と薬物投与群をそれぞれ 6 匹ずつの免疫不全マウスに投与し、腫瘍径を測定し薬効評価を行う。

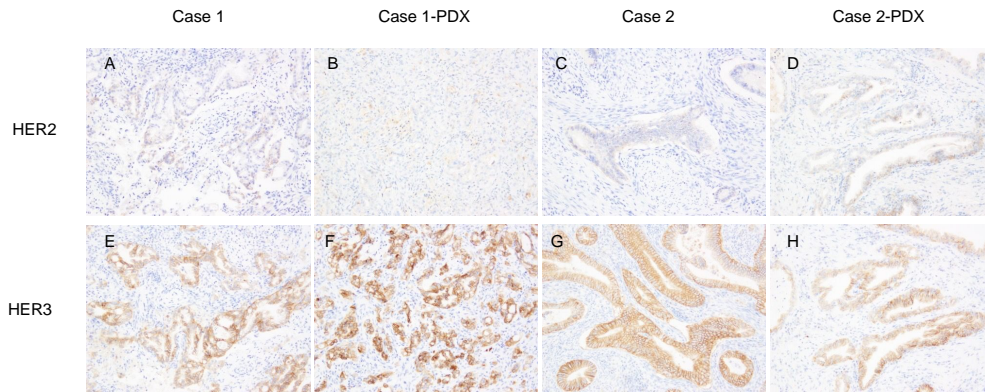
### 4. 研究成果

#### (1) 子宮頸部胃型腺がん PDX を用いた研究

子宮頸がんの 2 割を占める腺がんに含まれる「胃型腺がん」は治療抵抗性を示し、臨床的エビデンスが乏しい疾患である。本疾患はヒトパピローマウイルス (HPV) 感染に関連がなく、HPV ワクチンの普及後も課題となる難治性希少がんである。

まず、子宮頸部胃型腺がんPDX検体 (n=2) について、患者腫瘍組織との形態学的特徴および免疫組織化学的プロファイルにおける病理所見が、類似していることを確認した。次に、治療標的となるタンパクの発現解析 (HER2, HER3, PMS2, MSH6, PanTrk, ARID1A) を行った。HER3は患者の腫瘍および対応するPDX検体で過剰発現しており、HER2は両腫瘍サンプルで弱く染色されていた (図1)。

図1. 子宮頸部胃型腺がんのPDX検体および患者腫瘍検体のHER2、HER3の発現

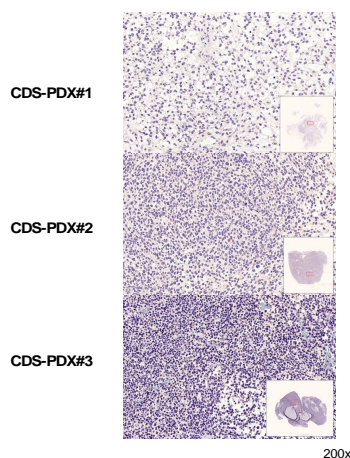


すべてのPDXおよび患者腫瘍サンプルにおいて、PMS2、MSH6、ARID1Aは保持され、PanTrkは発現されなかった。HER3の発現について本疾患での頻度を調べるため、他の子宮頸部胃型腺がん患者8人の腫瘍組織検体を追加解析したところ、HER3発現スコアはすべて発現強度が高い (2+以上) 結果であった。これらより、子宮頸部胃型腺がんはHER3の強発現が示され、治療標的となる可能性が示唆された。

## (2) CIC-rearranged sarcoma PDXを用いたtrastuzumab deruxtecanの有効性検討

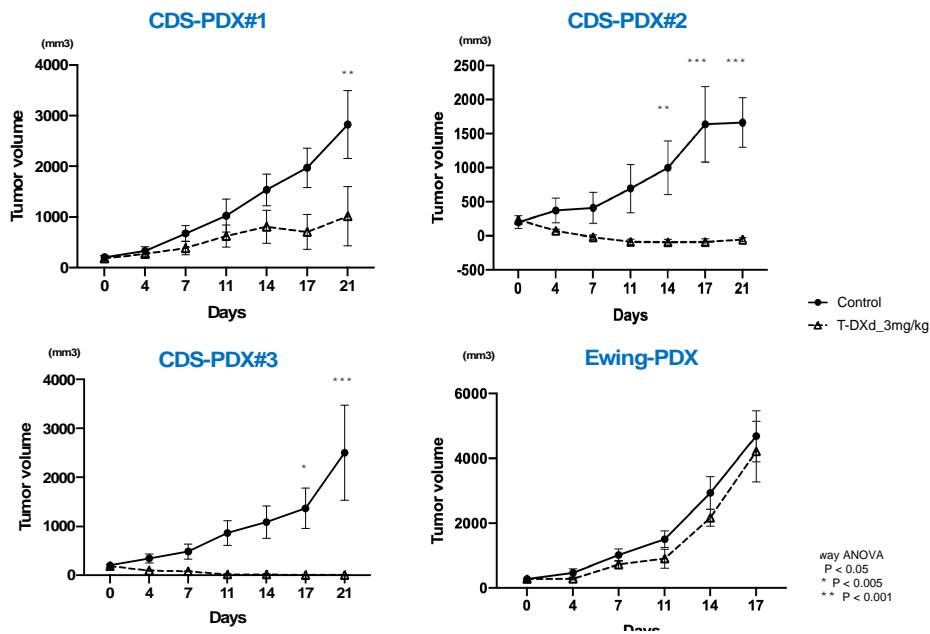
trastuzumab deruxtecanは、HER2タンパクを標的する抗体薬物複合体であり、現在HER2陽性乳がん、HER2低発現乳がん、HER2陽性胃がん、HER2遺伝子変異を有する非小細胞肺がんに承認されている。希少がんについてはHER2の発現頻度の情報は乏しく、本研究では希少がんPDX 52株を用いて、HER2のタンパク発現を免疫染色で評価した。その結果、難治性の希少がんであるCIC-rearranged sarcomaの3株中の1株にHER2低発現を示していた (図2)。

図2. CIC-rearranged sarcoma PDXのHER2発現



CIC-rearranged sarcoma のPDX (3株) を用いてtrastuzumab deruxtecanの薬効評価を行ったところ、全てのCIC-rearranged sarcoma のPDXで有効性が示された(図3)。また、対照コントロールとして用いたユーイング肉腫はtrastuzumab deruxtecanの有効性を示さなかった。

図3. CIC-rearranged sarcoma PDXを用いたtrastuzumab deruxtecanの薬効評価



これらより、CIC-rearranged sarcoma は trastuzumab deruxtecan が有効である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kojima Y, Yoshida H, Okuya T, Okuma HS, Nishikawa T, Tanioka M, Sudo K, Noguchi E, Shimoi T, Tamura K, Tanase Y, Uno M, Ishikawa M, Arakaki M, Ichikawa H, Yagishita S, Hamada A, Fujiwara Y, Yonemori K, Kato T.	4. 巻 14
2. 論文標題 Therapeutic target biomarkers of patient-derived xenograft models of gastric-type cervical adenocarcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Gynecol Oncol Rep	6. 最初と最後の頁 101302
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.gore.2023.101302	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Yuki Kojima
2. 発表標題 Trastuzumab deruxtecan, antibody-drug conjugate targeting HER2, effectively inhibits growth of patient-derived xenograft model with CIC-rearranged Sarcoma
3. 学会等名 、 American Association for Cancer Research annual meeting 2023（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuki Kojima
2. 発表標題 Characterization based on therapeutic target biomarkers of patients-driven xenografts model of gastric-type cervical adenocarcinoma
3. 学会等名 AACR annual meeting 2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------