

令和 6 年 5 月 14 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17991

研究課題名（和文）軟部肉腫に対する患者由来腫瘍同所移植マウスモデルを用いた個別化医療の開発

研究課題名（英文）Development of precision medicine for the soft tissue sarcoma using PDOX mouse model

研究代表者

五十嵐 健太郎（Igarashi, Kentaro）

金沢大学・医学系・協力研究員

研究者番号：80622860

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）：本研究では我々が新たに開発した「より臨床を反映した動物モデル」である患者由来組織同所性異種移植（Patient derived orthotopic xenograft：PDOX）モデルマウスを軟部肉腫に応用し、現在臨床において使用可能な薬剤を用い薬剤感受性試験を行なった。樹立した7例のPDOXモデルにおいて標準治療薬であるドキソルビシンの薬剤感受性は臨床患者における治療効果と相関しており、マウスモデルとしての有用性を明らかとした。また、現在使用可能な薬剤による感受性試験においてドキソルビシンを上回る効果のある薬剤を同定することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

軟部肉腫は発生頻度の低い希少がんであり、さまざまな病理型の腫瘍が存在するため患者数の多い癌腫と比較して新規薬剤の有効性を大規模臨床試験で判定することが難しい。我々が開発した患者臨床をより反映した患者由来組織同所性異種移植を用いた薬剤感受性試験により有効な薬剤を見出すことは軟部肉腫の個別化医療の開発につながる重要な一歩であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we applied our newly developed "clinically relevant animal model," the Patient Derived Orthotopic Xenograft (PDOX) model mouse, to soft tissue sarcoma. We conducted drug sensitivity tests using drugs currently available in clinical practice. In the established seven PDOX models, the drug sensitivity of the standard treatment drug doxorubicin correlated with the therapeutic effect observed in clinical patients, demonstrating the utility of the mouse model. Additionally, in the sensitivity tests using currently available drugs, we identified drugs that showed greater efficacy than doxorubicin.

研究分野：骨軟部腫瘍

キーワード：軟部肉腫 個別化医療 PDOXモデル 薬剤感受性

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

軟部肉腫は発生頻度が低く、100種類以上の病理組織分類が存在しており、それぞれ全く異なる性質(発生部位、進展形式、転移様式、化学療法や放射線治療への反応)を持ついわゆる希少がんの集合である。市場規模の小ささから新規治療開発のハードルが高く、それぞれの病理型に細分化すると発生頻度が極端に少ないため新規薬剤の標準治療に向けた大規模臨床試験にも困難を伴っている。

近年、標準治療薬剤であるドキソルビシンに加え、新規薬剤が3剤(パゾパニブ、エリブリン、トラベクテジン)導入された。薬剤承認に向けた多国籍多施設共同臨床試験で軟部肉腫全体に対しての有効性は明らかとなったものの、それぞれの病理組織ごとに有用性が評価できるだけの患者数が揃わず、各薬剤の病理型ごとの位置付けは全く定まっていない。このため、各患者に対する治療方針は主治医の臨床経験、症例報告等からの判断をもとに患者との相談のうえで選択しているのが現状であり、エビデンスをもとに薬剤の使用が決定されているわけではない。また、薬剤選択に有用な分子病理学的マーカーについても軟部肉腫領域ではいまだ明らかとなっていない。

2. 研究の目的

稀少がん特有のこれら研究、臨床上の課題を解決するために本研究では「より臨床を反映した動物モデル」である患者由来組織同所性異種移植(Patient derived orthotopic xenograft: PDOX)モデルマウスを軟部肉腫に応用し、作成したPDOXマウスモデルに対し行った薬剤感受性試験と実臨床における治療効果を検討し、薬剤選択に有用な分子病理学的マーカーについて明らかとすることで軟部肉腫における個別化医療の開発を目指すことを目的とした。

3. 研究の方法

軟部肉腫 PDOX モデルの樹立：実臨床との比較

PDOXモデル作成：同意が得られた軟部肉腫患者の手術に際し、切除した腫瘍の一部をヌードマウスの皮下に移植し着生した段階で切除して再度腫瘍片を作成し、ヌードマウスの患者発生部位と同所へ移植する(上肢筋肉内発生腫瘍は三角筋に移植、下肢筋肉内発生腫瘍は大腿二頭筋あるいは大腿四頭筋に移植、後腹膜発生腫瘍は後腹膜腔に移植、神経発生腫瘍は坐骨神経周囲に移植)。同所移植した腫瘍が15mm以上に成長した段階でPDOXの樹立と定義し、PDOXモデル樹立に関連する因子について検討を行う。これらのPDOXモデルにおける腫瘍の性質と患者の腫瘍の性質を比較し、さらに患者の経過観察において腫瘍の局所再発、遠隔転移、生存期間を調査し、PDOXモデルと臨床経過の相関を調査する。

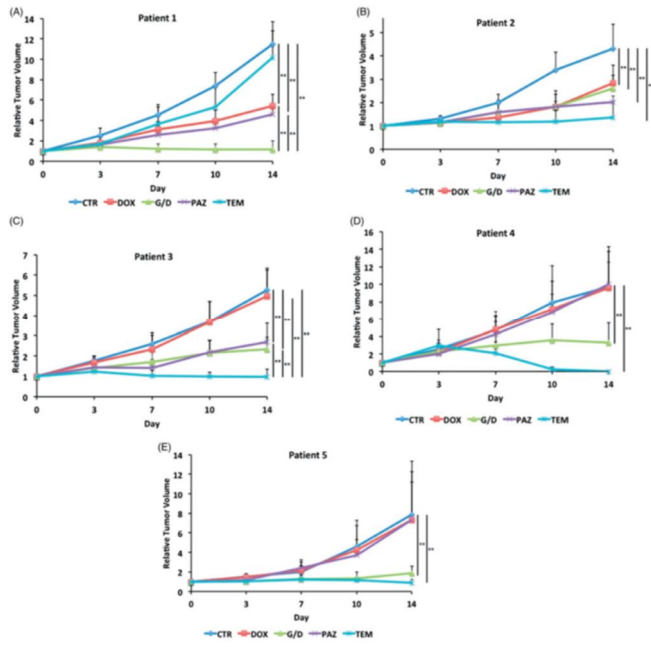
PDOXモデルに対する薬剤感受性試験：個別化医療の追求

樹立したPDOXモデルに対し、コントロール群、ドキソルビシン投与群、パゾパニブ投与群、トラベクテジン投与群、エリブリン投与群、ゲムシタピン+ドセタキセル投与群に割り付けて治療を開始する。腫瘍サイズ測定を行い期間終了後に腫瘍を回収、病理学的評価を行う。また、PDOX腫瘍をから細胞株を樹立し薬剤耐性因子の発現につき評価を行う。

4. 研究成果

樹立した5例のPDOXモデルに対し薬剤感受性試験を行い、臨床ドキシソルビシンによる加療が無効であった症例についてはPDOXモデル上でも薬剤の効果に乏しく、臨床の薬剤耐性がモデル上で再現できていることを確認した。

また、現在使用が可能な薬剤による薬剤感受性試験の結果、各腫瘍毎に効果の高い薬剤や効果の低い薬剤が異なっており、軟部肉腫の個別化医療に向けた結果が得られたと考える。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 Igarashi K, Yamamoto N, Hayashi K, Takeuchi A, Miwa S, Higuchi T, Taniguchi Y, Morinaga S, Asano Y, Hoffman RM, Tsuchiya H |
| 2. 発表標題 Patterns of sensitivity to a panel of drugs are highly individualized for undifferentiated/unclassified soft tissue sarcoma (USTS) in patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude-mouse models |
| 3. 学会等名 International society of limb salvage (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Igarashi K, Yamamoto N, Hayashi K, Takeuchi A, Miwa S, Higuchi T, Taniguchi Y, Morinaga S, Asano Y, Hoffman RM, Tsuchiya H |
| 2. 発表標題 Tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R is an effective general therapeutic for undifferentiated/unclassified soft tissue sarcoma (USTS) patient-derived orthotopic xenograft(PDOX) nude-mouse model |
| 3. 学会等名 International society of limb salvage (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Igarashi K, Yamamoto N, Hayashi K, Takeuchi A, Miwa S, Higuchi T, Taniguchi Y, Morinaga S, Asano Y, Hoffman RM, Tsuchiya H |
| 2. 発表標題 Newly developed bone targeting platinum complex effectively targets cisplatin resistant relapsed osteosarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) mouse model |
| 3. 学会等名 2023 Annual Meeting of the American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS) (国際学会) |
| 4. 発表年 2023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 |
|---------|---------|
|---------|---------|