

| | | | |
|--|--|----|------|
| 京都大学 | 博士 (医学) | 氏名 | 前川久継 |
| 論文題目 | A Chemosensitivity Study of Colorectal Cancer Using Xenografts of Patient-Derived Tumor Initiating Cells (患者由来癌幹細胞から樹立した異種移植マウスモデルを用いた抗癌剤感受性試験) | | |
| <p>(論文内容の要旨)</p> <p>(背景) 個別化医療を実現するために各患者の腫瘍に対する抗癌剤の治療効果を正確に予測する方法が望まれている。患者由来癌組織を免疫不全マウスに移植した patient-derived xenograft (以下 PDX) は各患者に対する抗癌剤の効果を予測し得るモデルとされている。しかし PDX を樹立するための時間、労力、費用が甚大であることが問題となり、個別化医療へ広く応用されていない。新たな患者由来の癌モデルとして、患者由来の癌幹細胞の3次元培養 (以下 cancer spheroid) が近年非常に注目されている。しかし、患者由来の cancer spheroid が腫瘍片を直接移植した PDX と同様に各患者での治療効果を予測し得るかを検討した報告はほとんどなく、<i>in vivo</i> の環境を反映するように cancer spheroid をマウスに移植し作成した xenograft モデルに関して、PDX との違いや何らかの利点が存在するのかが明確ではなかった。</p> <p>(目的、方法) 京都大学附属病院で大腸癌に対して、事前に文書同意を得た患者の手術検体から腫瘍サンプルを採取した。得られたサンプルを分割し一部は免疫不全マウスに移植し PDX を樹立し、残りは cancer spheroid を樹立した。さらに cancer spheroid を免疫不全マウスに移植して PDSX (patient-derived spheroid xenograft) を作成した。上述のように同じ由来の癌組織から作成した PDX と PDSX を比較し、A. モデル樹立の成功率、B. 組織学的特徴、C. 薬剤感受性、D. 樹立にかかる期間、E. PDSX での薬剤感受性が患者の臨床治療効果を反映するかを後向きに検討した。</p> <p>(結果) 92 個の摘出腫瘍から試料を採取し PDX および cancer spheroid/PDSX の樹立を試みた結果、成功率は初代の PDX で 61%、cancer spheroid では 74%であった。<i>in vivo</i> モデルとして継代、拡張させた場合の成功率は PDX で 43%、PDSX では 64% と推算され PDSX の方がより多くの症例で薬剤感受性試験を行えることが示唆された(A)。PDSX は PDX と同様に患者の腫瘍と組織学的に類似し、CDX2 や MUC2 の免疫組織染色でも患者腫瘍に特徴的な染色パターンを保持していることが示された(B)。薬剤感受性試験では FOLFOX および cetuximab に対して PDSX と PDX での結果は強い相関を示した ($R=0.90$)。重要なことに、PDSX の方が PDX よりデータの精度が統計的有意さを持って高く ($P<0.01$) 再現性も高いことが示された(C)。試料採取から薬剤感受性試験の準備完了までの期間の平均値は PDX では約 5 ヶ月であったのに対して PDSX では約 2 ヶ月と PDSX で準備期間が著明に短いことが示唆された(D)。また、転移再発病変を認めた 7 症例で後向きに検討した結果、すべての症例で PDSX が実際に各患者での臨床治療効果を正確に反映することが示された(E)。</p> <p>(結語) 本研究により PDSX はもとの患者腫瘍と酷似し、薬剤感受性も患者での臨床治療効果とほぼ一致していることが示された。本研究により患者由来の cancer spheroid が患者の治療結果を反映するモデルとなり、個別化医療へ応用できる強い可能性が示された。次段階の前向き臨床試験で確認できれば、将来臨床サービスとして大腸がん化学療法患者層別化と最適化に貢献し、奏効率の大幅な改善が可能になると期待できる。</p> | | | |

(論文審査の結果の要旨)

癌治療における個別化医療の実現を目指し各患者に最適な治療を予測する手法が望まれている。申請者は大腸癌患者に対する治療効果予測のモデルとして、患者由来癌幹細胞3次元培養 (**cancer spheroid**) を免疫不全マウスに移植した **PDSX (patient-derived spheroid xenograft)** を作成し、従来の **patient-derived xenograft (PDX)** と比較検討した。

薬剤感受性試験モデルの樹立成功率は **PDX** で 43%、**PDSX** で 64% と推算され **PDSX** の成功率が高いことが示唆された。**PDSX** は **PDX** と同様に患者腫瘍と組織学的に類似し、薬剤感受性試験の結果も **PDSX** と **PDX** で強い相関を示し両者で腫瘍の性質に大きな変化はないことが推察された。一方で **PDSX** が **PDX** より薬剤感受性試験の精度及び再現性が高く、モデル樹立期間も **PDSX** の方が **PDX** より短く、実験モデルとして **PDSX** の優位な性質が示された。また、実臨床の 7 症例と同患者腫瘍由来の **PDSX** とを後向きに比較検討した結果、全ての症例で **PDSX** が臨床の治療効果を反映することが示された。

以上の研究は大腸癌患者由来の **cancer spheroid** 及び **PDSX** 法が各患者個人の治療効果を予測するモデルとして有用であることを示し、同手法を応用したトランスレーショナルリサーチや個別化医療の実現に寄与するところが多いと考えられる。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 30 年 10 月 16 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公表可能日 年 月 日

コメントの追加 [坂井1]: 背景を短く記載すること