

琉球大学学術リポジトリ

患者由来子宮頸癌異種移植モデルを用いた抗がん剤候補の検証

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学 公開日: 2017-05-11 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 浦添, 千晶, Urasoe, Chiaki メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/36586

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

**Evaluation of candidate therapies using a patient-derived
cervical cancer xenograft model**

(患者由来子宮頸癌異種移植モデルを用いた抗がん剤候補の検証)

氏名 浦添千晶 

(目的)

近年、分子標的薬を中心に多数の新規抗癌剤が開発されつつある。抗癌剤の前臨床試験には、患者由来異種移植片(PDX)が利用されるが、子宮頸癌ではPDXの樹立が困難で普及していない。本研究では定法に独自の改変を加えてPDXを樹立し、多彩な新規抗癌剤の前臨床試験における汎用性を検討した。

(方法)

対象患者を広汎子宮全摘術適応のIB1期症例に限定した。同意のもと病理診断に影響せぬよう組織を採取し、迅速に洗浄細切しSCIDマウスの皮下に注入した。生着したPDXは同様の手技で複数のマウスに継代し増産した。感染HPV型決定と免疫組織学的検討も行った。

汎用性評価には、現行の承認薬以外で作用機序も投与方法も異なる薬剤を想定し、DNA鎖伸長を阻害するヌクレオシド誘導体ゲムシタピン(GEM)、血管内皮増殖因子(VEGF)受容体チロシンキナーゼの経口阻害剤セディラニブ

(CED)、癌幹細胞に阻害作用を有する疎水性化合物サリノマイシン (SAL) を選択した。GEM は生理食塩水を対照として腹腔内に、CED は界面活性剤を用いて経口的に、SAL はジメチルスルホキシドに溶解して腹腔内に投与した。

評価には、各薬剤のマウスモデル実験文献通りの投与方法、2剤併用を含む投与スケジュール、24日間腫瘍増殖曲線解析を用いた。

(結果)

扁平上皮癌3例、腺扁平上皮癌1例、腺癌3例のうち、HPV16型陽性扁平上皮癌1例でマウスへの生着をみた。継代後のPDXでも患者腫瘍と同様にHPV E7によるRb阻害を反映するp16^{INK4a}陽性癌細胞集団がみられた。

抗癌剤の投与と効果解析は問題なく施行できた。GEMは用量依存的に腫瘍を消失させ、CEDは腫瘍を実験開始当初サイズまで退縮させた。SALは単独では腫瘍増殖を有意に抑制しないものの、低用量GEMの増殖抑制効果を相乗的に増強する傾向を見せた。

(考 察)

本研究での PDX の生着率に改善の余地はあるが、汎用性には一定の確認がなされた。また、GEM の実用的とも思える効果は、対象を比較的早い病期の未治療癌に限定した結果観察できたと考える。CED の顕著な効果はマウスの血管新生阻害の結果ではあるが、ヒトでの VEGF 抗体の目覚ましい効果と矛盾しない。GEM と SAL の併用は細胞株由来モデルでの報告はあるが PDX では最初の試みと考える。

子宮頸癌はその生物学的多様性から化学療法薬が限定されていたが、各種網羅的プロファイリングの進展に伴い、多様性の要因として複数の分子異常が解明されつつある。これらを標的とする抗癌剤の試験には、対応する分子異常を持つ対象集団が必要である。網羅的プロファイリング済み PDX からなるマウス群は、このような前臨床試験の効率化と最優先の臨床試験の絞り込みに資する可能性がある。