

琉球大学学術リポジトリ

Temozolomide targets and arrests a doxorubicin-resistant follicular dendritic-cell sarcoma patient-derived orthotopic xenograft mouse model

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学 公開日: 2021-05-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大城, 裕理 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/48491

(別紙様式第3号)


論 文 要 旨

論 文 題 目

Temozolomide targets and arrests a doxorubicin-resistant follicular dendritic-cell sarcoma patient-derived orthotopic xenograft mouse model

(ドキシソルビシン 耐性濾胞樹状細胞肉腫のヒト由来同所移植マウス

モデルにおけるテモゾロミドの有効性の検討)

氏名 大城 裕理 

濾胞樹状細胞肉腫 (FDCS) は肉腫の中でも特に珍しく、抵抗性の強い腫瘍である。FDCS に対する化学療法は、シクロフォスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロンを併用した CHOP 療法が頻用されているが、有効性は高くない。そのため、FDCS に対する新規の治療薬剤の開発が必要である。近年、軟部肉腫に対して、パゾパニブとトラベクテジンが承認された。また、申請者が所属していた研究室では、軟部肉腫に対してテモゾロミドの有効性を報告した。本研究室では患者腫瘍片をヌードマウスへ同所性移植したヒト由来同所移植マウスモデル (PDOX モデル) を作成し、個々の腫瘍に対する薬剤感受性を調べることを可能とした。

本研究の目的は、テモゾロミド、パゾパニブ、トラベクテジンをを用いて FDCS PDOX マウスモデルに対する薬剤の有効性を比較検討することである。

左下腿の FDCS を摘出し、腫瘍片をヌードマ

ウスの皮下に移植し、腫瘍ストックを作成した。ストックの腫瘍が成長してから、 9mm^2 大の腫瘍片を次のヌードマウスに同所性移植を行い、1群 8-9 匹の 5 群、合計 43 匹の PDOX モデルを作成した。治療群は、コントロール群、ドキソルビシン群、トラベクテジン群、パゾパニブ群、テモゾロミド群の計 5 群で設定し、治療期間は 3 週間とした。治療効果判定は、治療前後の腫瘍の体積比、病理組織学的検討で評価し、有害事象は治療前後の体重比で評価した。

統計解析は JMP version 13.0 を使用し、腫瘍体積比は Steel-Dwass test、体重比は Tukey-Kramer test を用いて解析した。

治療前後の体重比は、ドキソルビシン群、パゾパニブ群において腫瘍径は減少せず、コントロール群と比較して統計学的にも有意差を認めなかった（ドキソルビシン群 $p=0.99$ 、パゾパニブ群 $p=0.99$ ）。トラベクテジン群は腫瘍の縮小傾向を認めたが、統計学的に有意差を認

めなかつた ($p=0.69$)。テモゾロミド群は腫瘍の縮小を認め、統計学的に有意差を認めた ($p=0.037$)。病理組織学的検討では、テモゾロミド群に一部腫瘍の壊死領域を認めた。治療前後の体重比は、各群間で有意差を認めなかつた。

本研究では、FDCS PDOX モデルはドキシルピシン耐性であり、テモゾロミドが有効性を示した。本患者は、実臨床においても CHOP 療法に耐性を示していたため、PDOX モデルにおいても同様にドキシルピシン耐性を示したと考えられた。テモゾロミドは軟部腫瘍に対して承認されていないが、PDOX モデルを用いることで、未承認薬の有効性を検索することが可能となり、患者個人個人に対する個別化医療を行うことができた。PDOX モデルを使用することで薬剤抵抗性がある患者に対して有効な薬剤を提案することが可能となった。