

## 研究題目 Patient derived Xenograft モデルを用いた癌治療標的分子の探索

### 研究組織

氏名	所属機関・部局等	職名	役割分担
金山博臣	徳島大学大学院医歯薬学研究部 泌尿器科学分野	教授	研究総括
高橋正幸	徳島大学大学院医歯薬学研究部 泌尿器科学分野	准教授	遺伝子発現解析
布川朋也	徳島大学大学院医歯薬学研究部 泌尿器科学分野	助教	遺伝子変異解析
大豆本圭	徳島大学病院 泌尿器科	医員	統計解析
福原弥生	徳島大学大学院医歯薬学研究部 泌尿器科学分野	学術研究員	動物実験

### 【1】研究の概要

#### [1-1]本研究の目的・概要

免疫不全マウスや有精卵を用いた Patient derived Xenograft (PDX) による疾患モデルの作製や前臨床試験での応用方法が開発中である。また腫瘍の発生・進展には複数の遺伝子における異常が複雑に関連していることが示唆されている。しかしながら、癌における個々の遺伝子異常についての理解は深まっているものの、複雑な分子機構の解明には至っていない。本研究では、複数の網羅的な解析を用いることにより、この複雑に絡み合った複数の分子の働きを把握し、新たな治療ターゲットやバイオマーカーの発見を目指している。

#### [1-2]研究の方法・経過

##### ① 腫瘍に関する遺伝子解析

癌治療標的分子のスクリーニングを行うために、手術検体を用いて DNA および RNA を組織から抽出し、網羅的遺伝子解析を施行した。

##### ② 手術検体を用いた Patient derived Xenograft 法の確立

研究同意得られた患者の手術検体を用いて免疫不全マウスへの皮下移植または有精卵への移植を行い多数のモデルを構築した。

##### ③ 腫瘍に関する遺伝子解析で得られた治療的分子を狙った治療法の検討

ドライバー遺伝子や活性化シグナルを腫瘍ごとの網羅的な遺伝子解析で推察した。標的とした阻害薬での抗腫瘍効果を検討した。抗腫瘍効果の検討は免疫不全マウス及び有精卵への PDX

モデルで評価した。

### 【2】研究成果

#### [2-1]本共同研究で明らかになった研究成果

本研究により手術検体を用いて多数の泌尿器癌（腎細胞癌、尿路上皮癌、前立腺癌）の PDX モデルや有精卵移植モデルを作製することができた。また移植率が高く、研究モデルとして有用な候補腫瘍を用いて、網羅的遺伝子解析を施行した。得られた結果から抗腫瘍効果が期待できる候補薬を用いた PDX モデルでの抗腫瘍効果を確認した。

#### [2-2]本共同研究による波及効果及び今後の発展性

本共同研究による波及効果としては、前臨床モデルの PDX モデルを多数構築できたことにより個別化医療の 1 モデルとして有用であることが示された。今後、さらにモデル作成と網羅的遺伝子解析をシステム化することで、効率よく効果が期待される候補薬の同定につながると考えられる。

### 【3】主な発表論文等

#### [3-1]論文発表

なし

#### [3-2]学会発表

2019 日本癌学会学術集会

#### [3-3]成果資料等

なし

#### **【4】 今後の課題等**

今後の課題、その他等

前立腺癌のPDXモデルは作成が困難であるが当科では今回、2種類のPDXモデルを構築できた。前立腺癌は高頻度に骨転移をきたすことが知られているが、骨転移の実験も出るのでメカニズムや候補治療薬について十分に研究されていない。今後、前立腺癌における新規骨転移モデルの樹立することが課題である。