

患者由来のがん細胞 (PDC) を用いた 担がんマウスモデルによる薬効評価



mediford
A Member of PHC Group

メディフォード株式会社
熊本研究所 薬理研究部

背景

- **PDC (Patient-Derived Cell Line) とは**

がん患者から採取し, 低継代数で保存した細胞
(腫瘍細胞を含む不均一な細胞集団)

- **既存の腫瘍モデルである樹立細胞株移植モデルの欠点**

in vitro で長期的に培養された細胞株 (均一な細胞集団) を
使用しており, 実際の病態とかけ離れている。

既存のモデルで開発された新薬候補は, 非臨床研究の結果と臨床研究の結果が一致しないものが多く, 上市率が約5%と低いことが課題となっている¹⁾。

**臨床での有効性をより予測しやすい患者由来
がんモデルとして, PDC移植モデルを検討した。**

1) Hutchinson L. and Kirk R., High drug attrition rates—where are we going wrong? Nat. Rev. Clin. Oncol., 2011;8:189-190.

当社が保有するPDCの種類

- 胃がん患者の腹水由来： 45株
- 膵臓がん患者の腹水由来： 38株
 - ✓ 患者から採取したがん細胞を5回継代し，株化したもの
 - ✓ 100継代前後まで使用予定
 - ✓ 国立がん研究センターの佐々木博己先生より入手
 - ✓ 多くは全エクソーム解析，マイクロアレイ（Affymetrix U133 Plus 2.0）を実施
(個別のお問合せにより情報提供が可能です。)
 - ✓ 免疫不全マウスへの生着状況は検討中
 - ✓ 当社と国立がん研究センターで*in vitro* (2D培養) での薬効評価を実施
(シスプラチン, ドセタキセル, ゲムシタビン等を使用)

実験方法

- 使用動物

胃がん： ノードマウス

膵臓がん： **SCID Beige**マウス

- 使用したPDC

胃がん： **NSC-10C, NSC-14C**

膵臓がん： **NPC-7C, NPC-20C**

※ 動物に生着する株から、*in vitro* 薬効試験(2D)での薬剤感受性の差が大きい株を選択した。

シスプラチン感受性：NSC-14C<NSC-10C

ゲムシタビン感受性：NPC-20C<NPC-7C

- 移植部位と細胞数

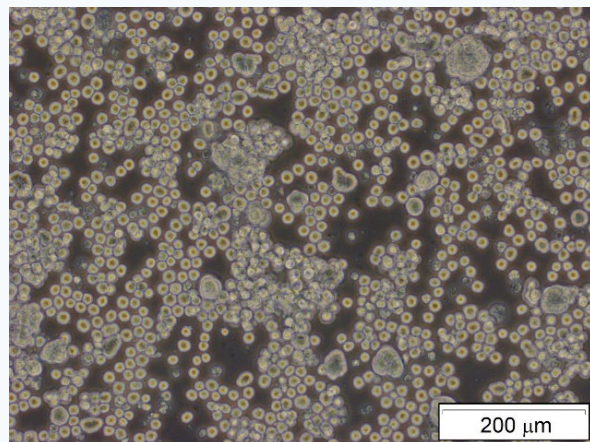
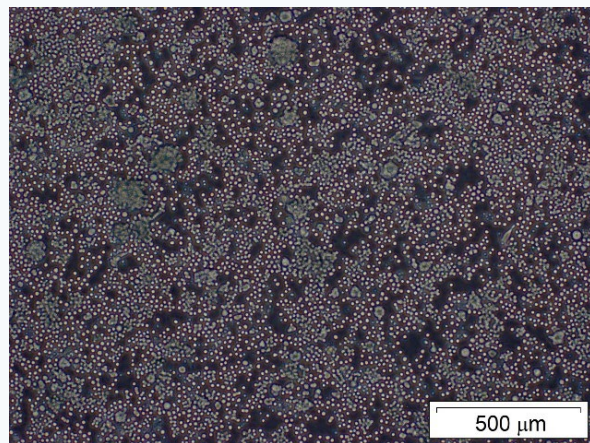
in vitro で培養した細胞をマウスの皮下に移植 (3~5×10⁶ cells/body, マトリゲル使用)

- 評価方法

腫瘍径をノギスで測定し、腫瘍体積を算出

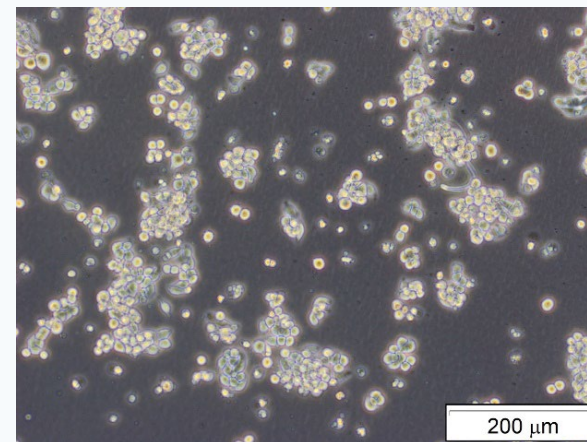
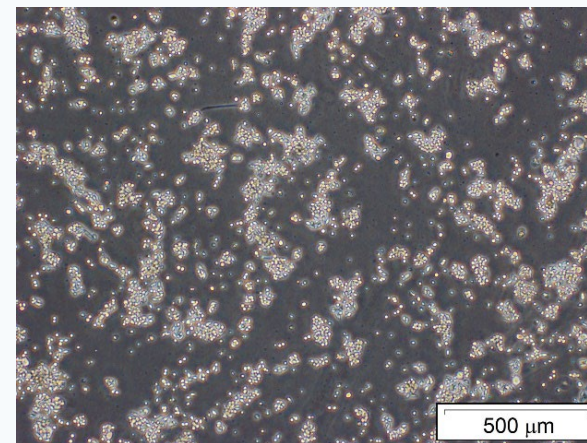
 腫瘍体積 (mm³) = 1/2 × 長径 (mm) × 短径 (mm) × 短径 (mm)

NSC-10C



スキルス胃がん (浮遊細胞)

NSC-14C



スキルス胃がん (接着細胞)

PDC	移植細胞数 (cells/body)	投与スケジュール
NSC-10C	3×10^6	<p>Day 0 Day 4 Day 7 Day 14</p>
NSC-14C	3×10^6	<p>Day 0 Day 7 Day 11</p>

Day 0 : 群分け及び投与開始日

●シスプラチン及びカペシタビン

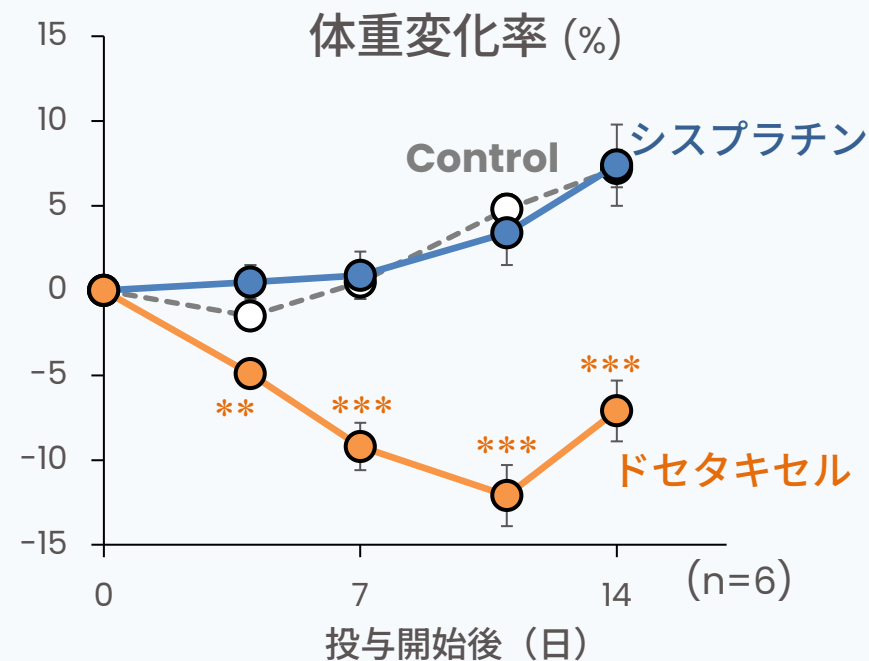
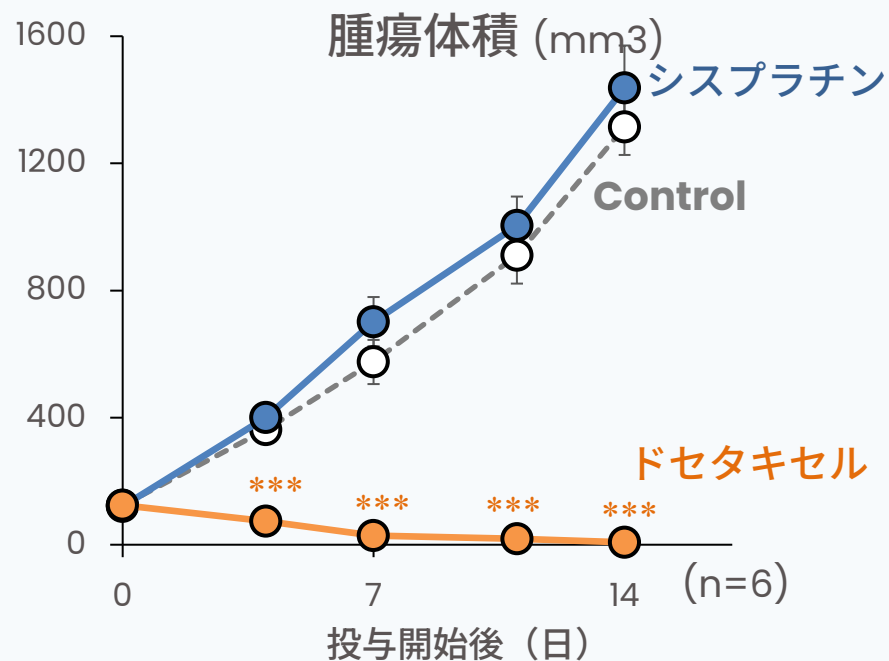
切除不能進行・再発胃がんの一次治療に使用される薬剤

●ドセタキセル

胃がん患者に静脈内投与すると腹水への移行が良好との報告がある²⁾。本実験で使用したPDCは腹水由来のため、ドセタキセルの薬効も検討。

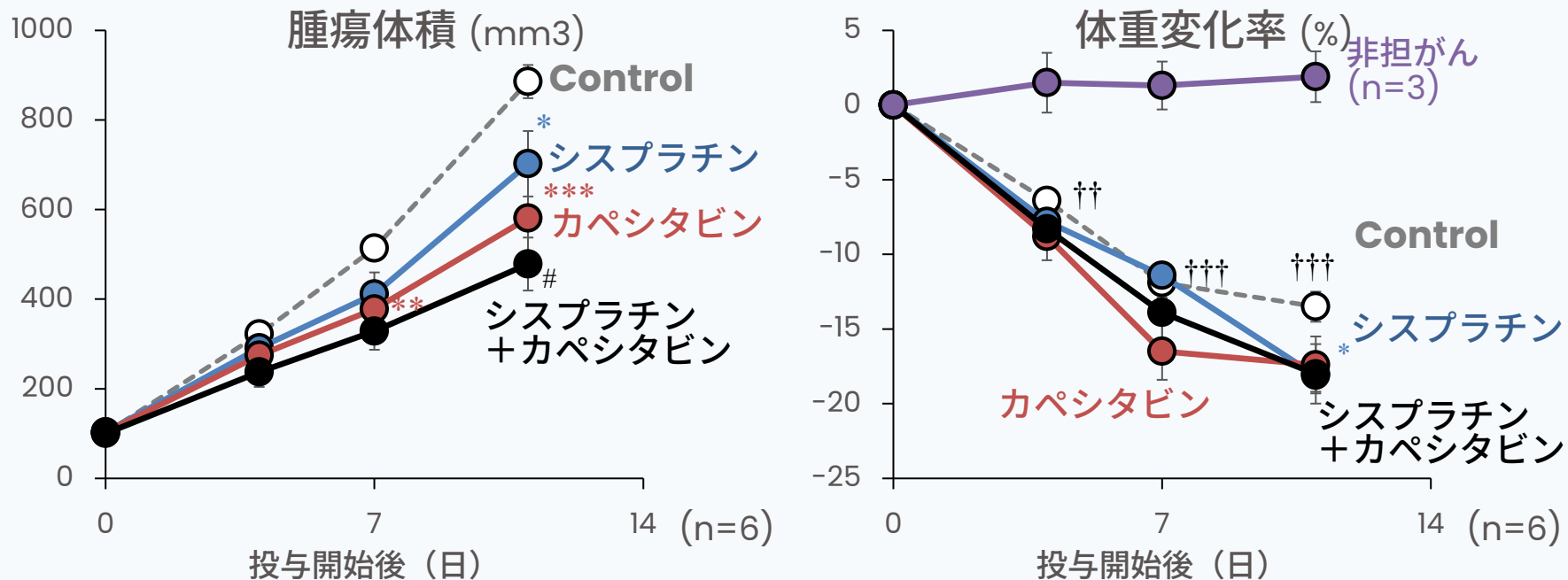
- ▼ : シスプラチン 2 mg/kg (i.v.)
- ▼ : ドセタキセル 30 mg/kg (i.v.)
- ▼ : カペシタビン 150 mg/kg (p.o.)

2) Tamegai H. *et al.*, Pharmacokinetics of docetaxel in gastric cancer patients with malignant ascites, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2013;71(3):727-731.



Mean ± S.E.
 : p<0.01, *: p<0.001 (vs. Control, Student's t-test)

シスプラチン投与では腫瘍増殖抑制効果がなく、
 ドセタキセル投与により腫瘍増殖が有意に抑制された。



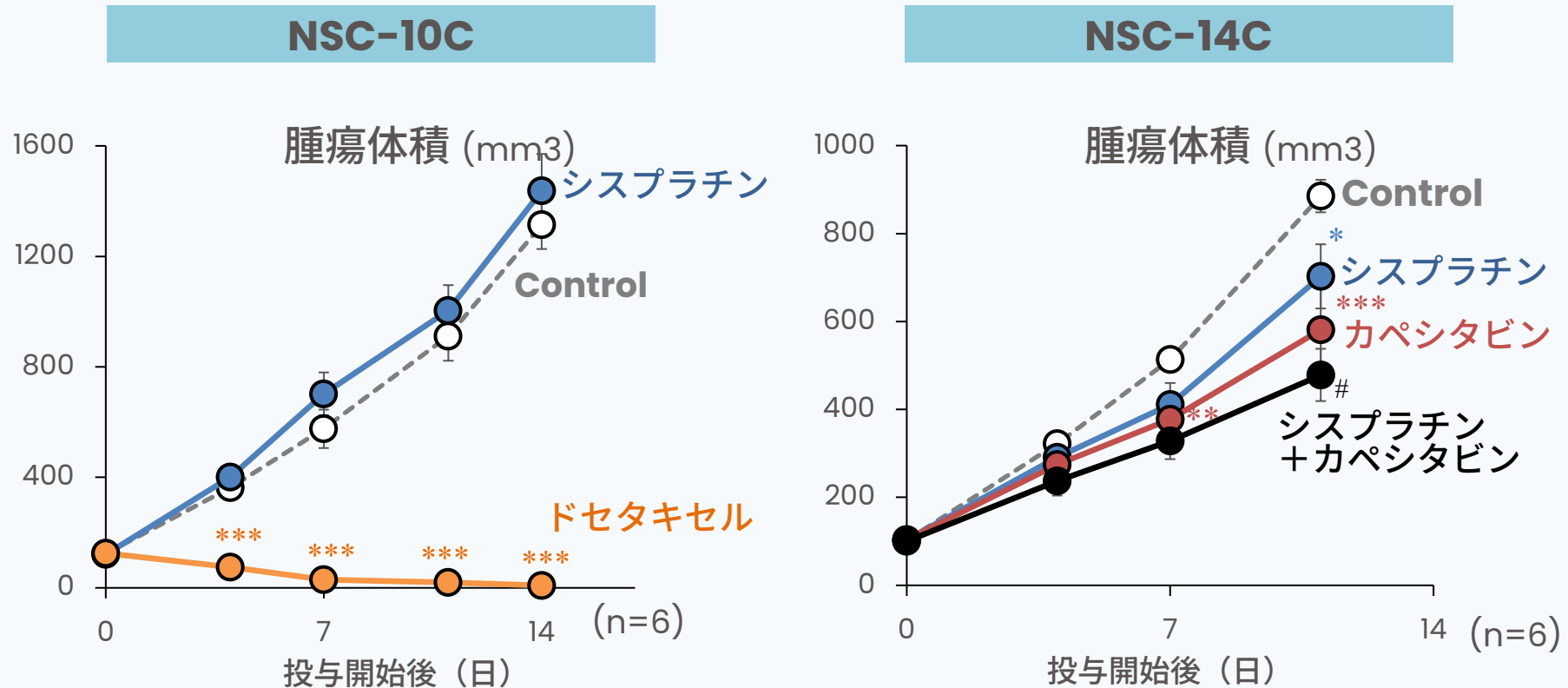
Mean ± S.E.

*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001 (vs. Control, Student's t-test), #: p<0.05 (vs. シスプラチン, Student's t-test)

††: p<0.01, †††: p<0.001 (vs. 非担がん, Student's t-test)

カペシタビン群はDay7に体重減少による安楽死対象動物が発生したため、Day 11はn=5

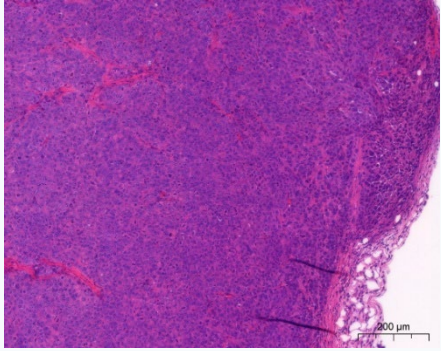
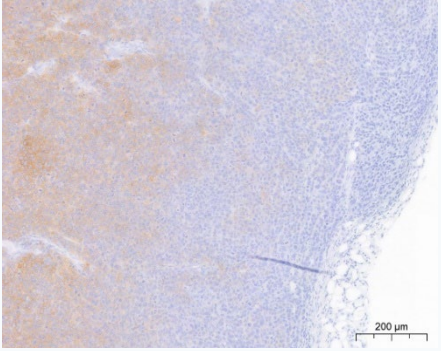
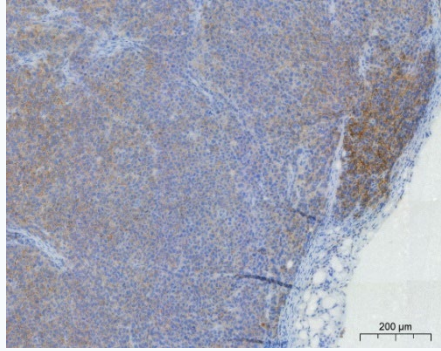
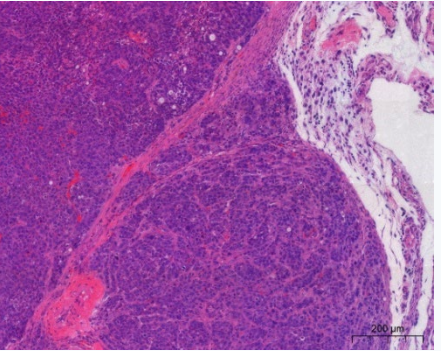
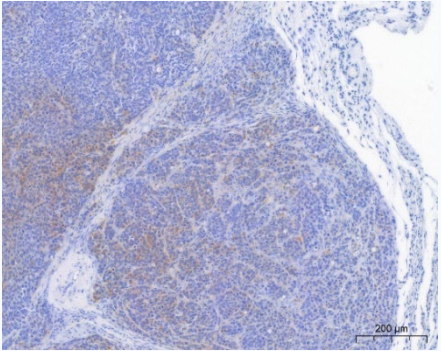
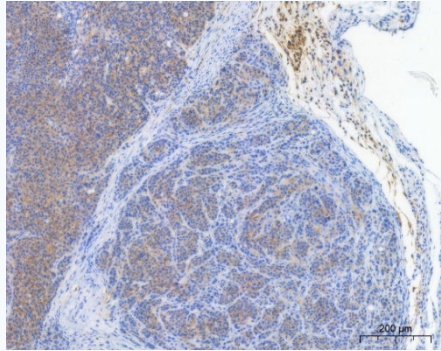
非担がん群と比較して担がん群で体重が有意に減少しており，悪液質様のモデルであると考えられる．**シスプラチン**及び**カペシタビン**の単剤投与により腫瘍増殖が有意に抑制された．
シスプラチンとカペシタビンの併用群では，**シスプラチン**単剤投与群と比較して有意に腫瘍増殖が抑制された．



*in vitro*薬効評価 (2D) におけるシスプラチン感受性：NSC-14C < NSC-10C

胃がんPDCではシスプラチンに対する薬効評価の結果が *in vitro* と *in vivo* の試験で一致しなかった。

➔ NSC-10Cでは抗腫瘍効果が認められず、生体内で形成される腫瘍構造が薬物への抵抗性を高める要因の一つと推察される。

	HE	CXCR4	CD44
NSC-10C			
NSC-14C			

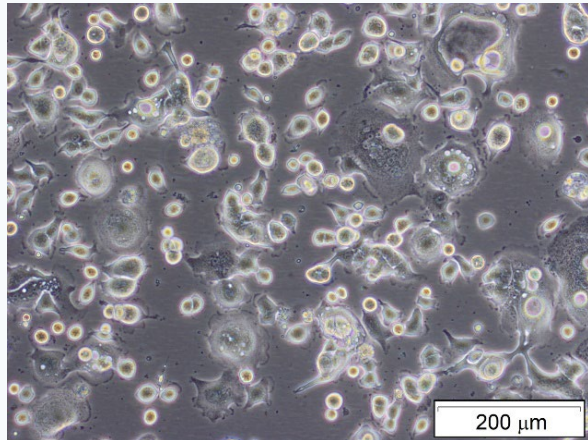
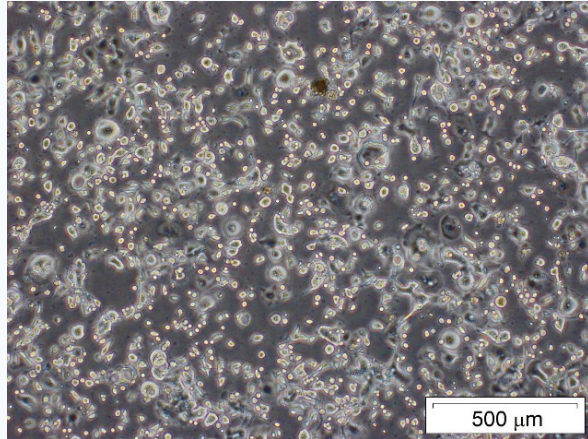
CXCR4： がんの転移に関与する分子

Scale bar: 200 μm

CD44： がん幹細胞の主要な細胞表面マーカーの一つ

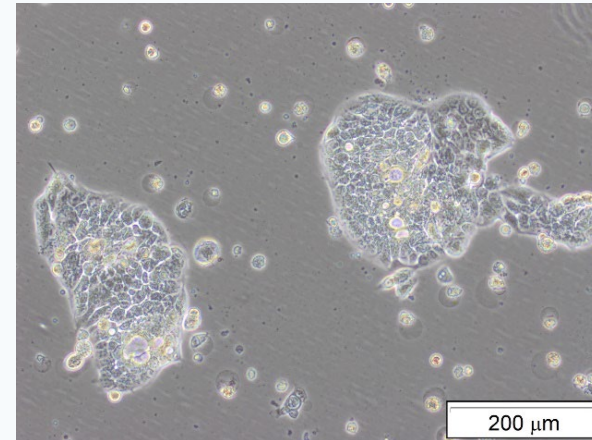
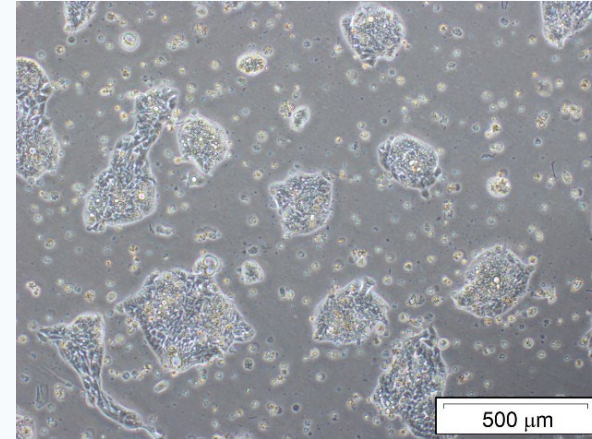
両株において転移に関与するCXCR4やがん幹細胞の主要な細胞表面マーカーであるCD44の発現が確認された。

NPC-7C

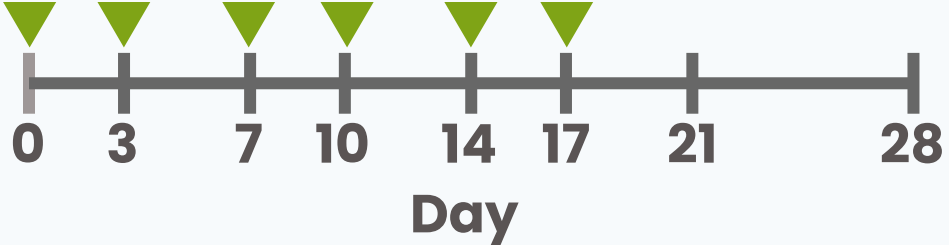


膵臓がん (接着細胞)

NPC-20C



膵臓がん (接着細胞)

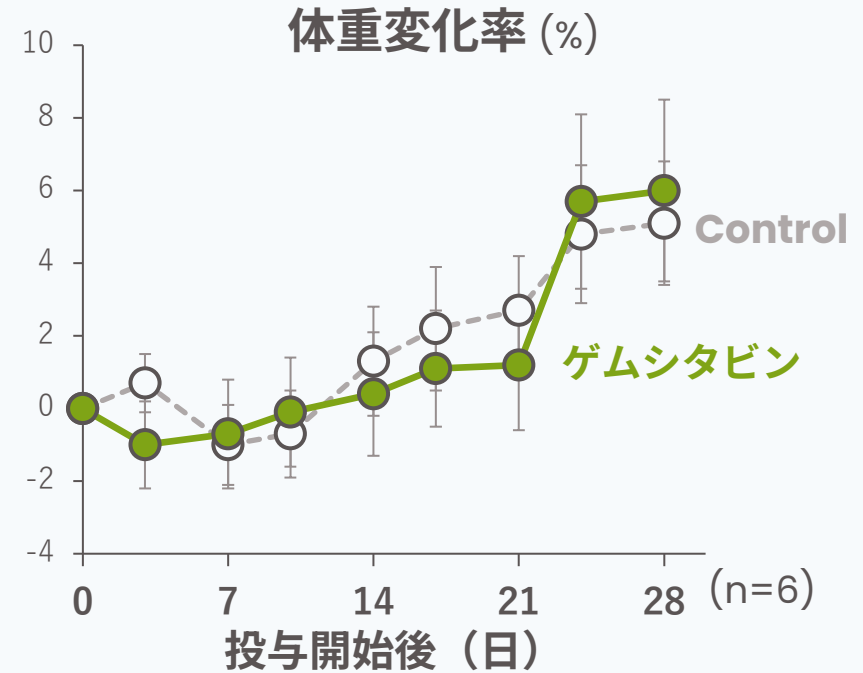
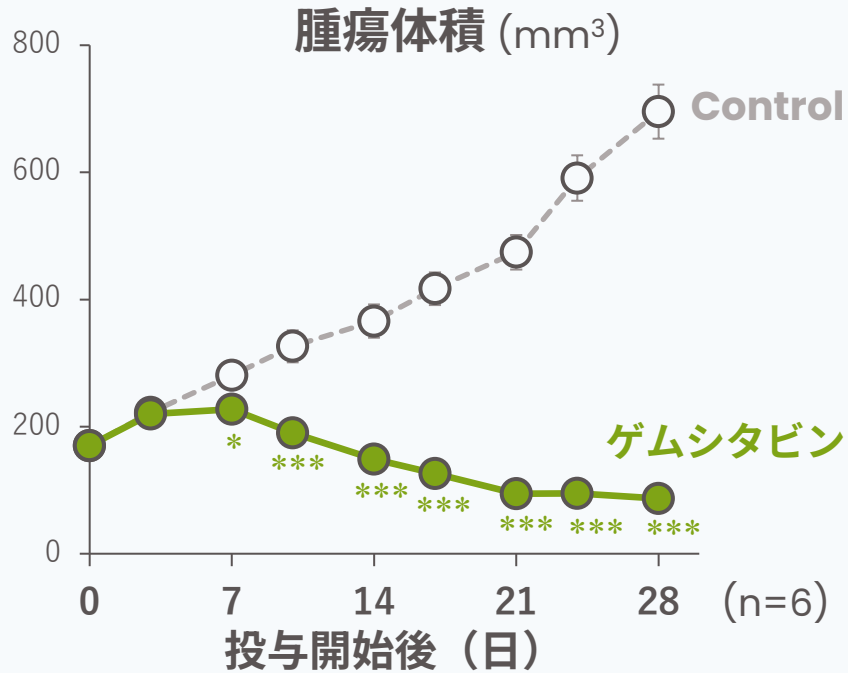
PDC	移植細胞数 (cells/body)	投与スケジュール
NPC-7C	3×10^6	 <p style="text-align: center;">Day</p>
NPC-20C	5×10^6	

Day 0 : 群分け及び投与開始日

● **ゲムシタビン**

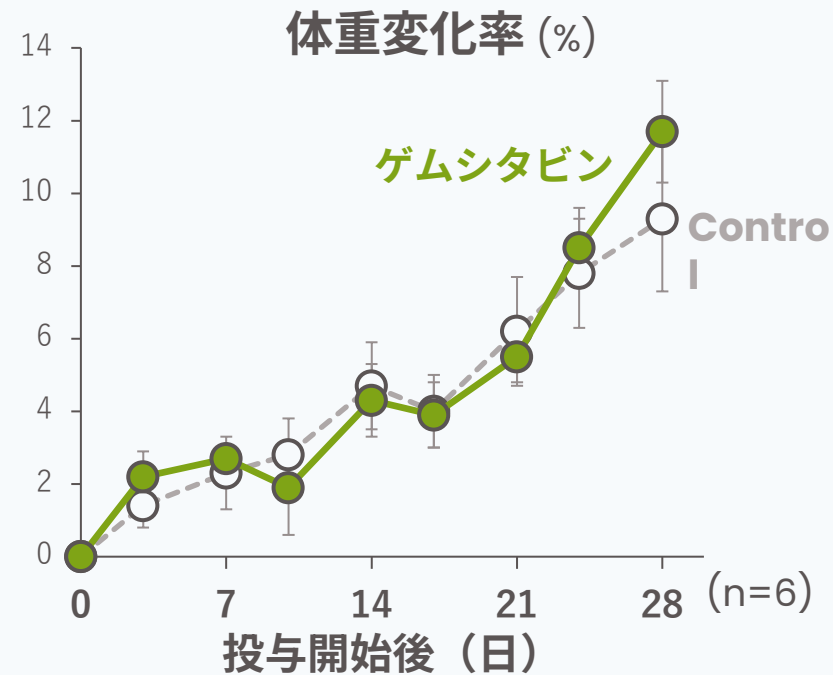
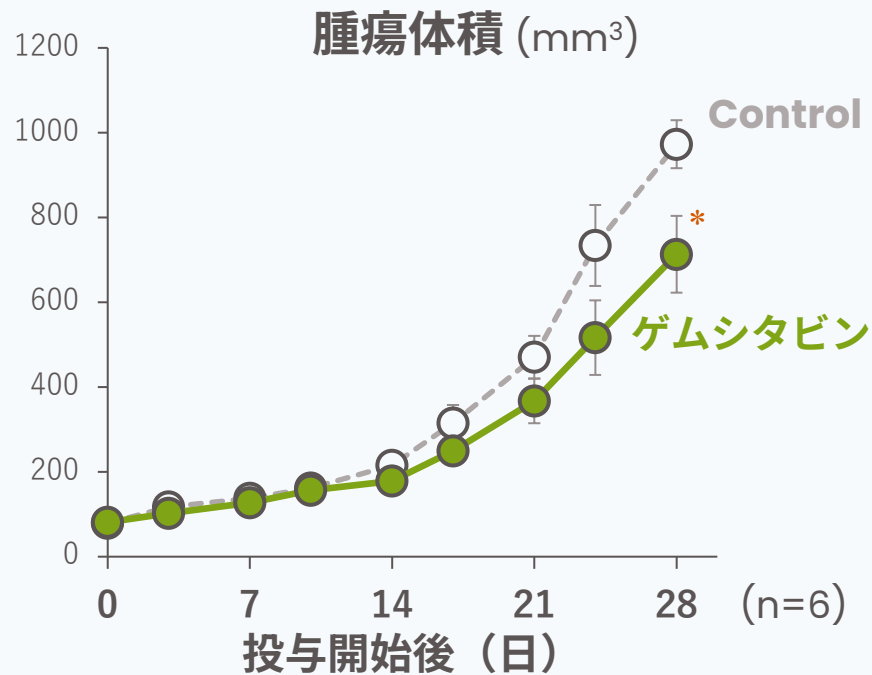
膵臓がんの標準治療に用いられる薬剤

▼ : ゲムシタビン 150 mg/kg (i.v.)



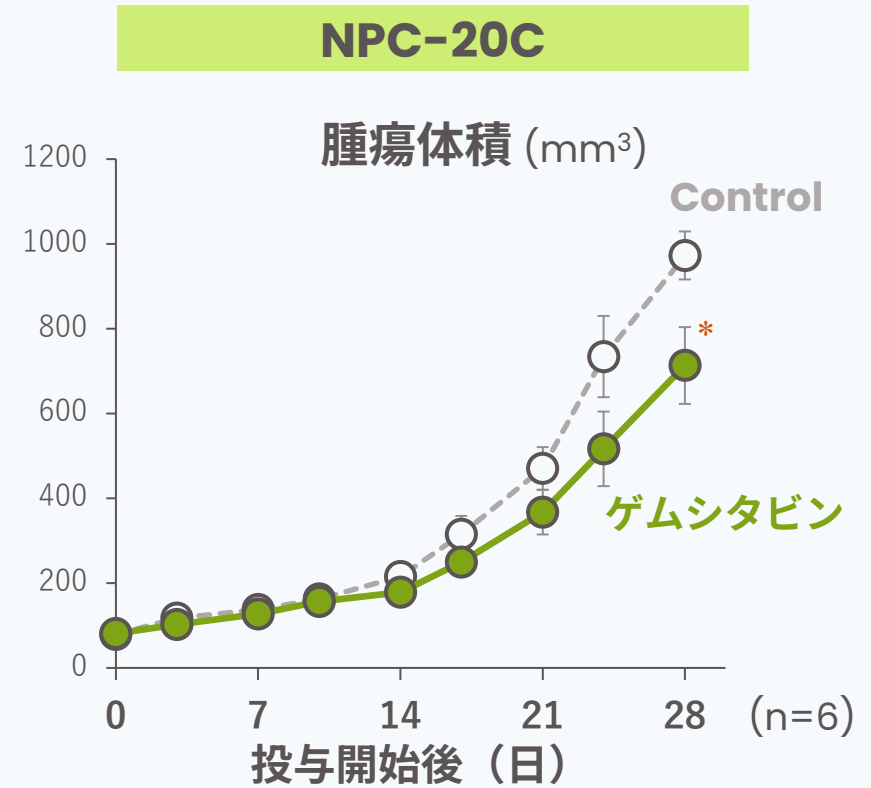
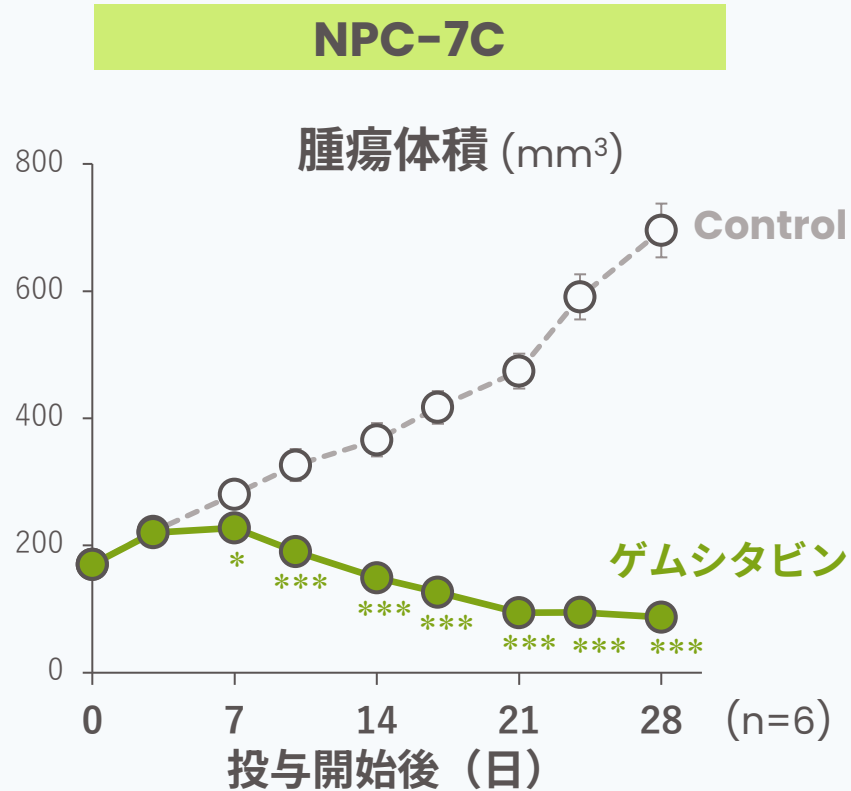
Mean ± S.E.
 *: p < 0.05, ***: p < 0.001 (vs. Control, Student's *t*-test)

ゲムシタビン投与により，腫瘍増殖が有意に抑制された。



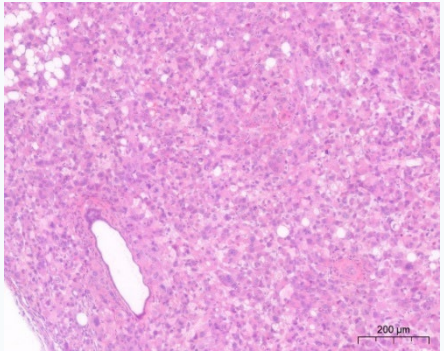
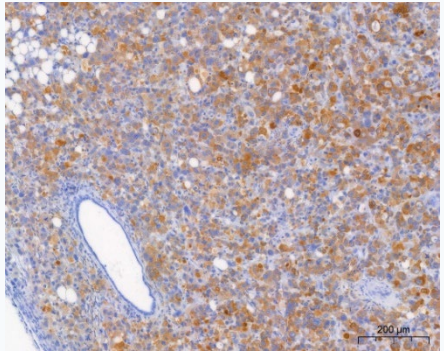
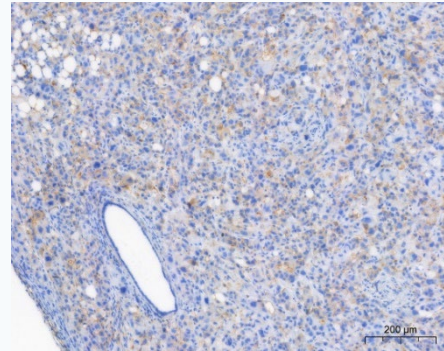
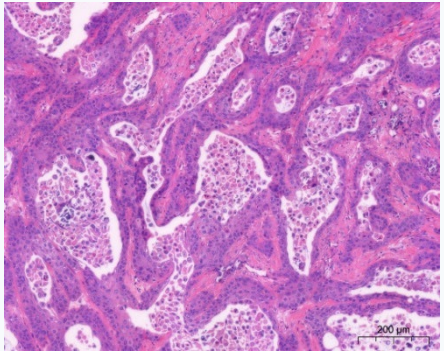
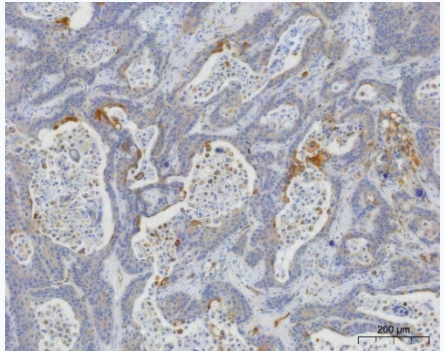
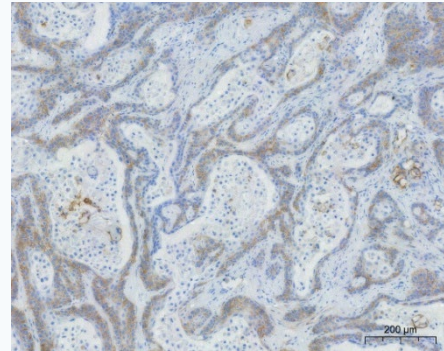
Mean ± S.E.
 *: p < 0.05 ((vs. Control, Student's t -test)

ゲムシタビン投与により、腫瘍増殖が有意に抑制されたが、NPC-7Cと比較して腫瘍増殖抑制効果は低かった。



in vitro 薬効評価 (2D) におけるゲムシタビン感受性：NPC-20C < NPC-7C

膵臓がんPDCではゲムシタビンに対する薬効評価の結果が
in vitro と *in vivo* の両試験で一致した。

	HE	CXCR4	CD44
NPC-7C			
NPC-20C			

CXCR4： がんの転移に関与する分子

CD44： がん幹細胞の主要な細胞表面マーカーの一つ

Scale bar: 200 μm

両株において転移に関与するCXCR4やがん幹細胞の主要な細胞表面マーカーであるCD44の発現が確認された。

まとめ

胃がん

NSC-10C： シスプラチン投与群では腫瘍増殖抑制効果がみられず，ドセタキセル投与群では腫瘍増殖が有意に抑制された。

NSC-14C： シスプラチンまたはカペシタビン投与群では腫瘍増殖が有意に抑制された。
担がんにより体重減少がみられ，**悪液質様のモデル**と 考えられる。

PDC名	シスプラチン感受性	ドセタキセル感受性	カペシタビン感受性	その他の特徴
NSC-10C	×	◎	—	—
NSC-14C	○	—	○	<u>悪液質様のモデル</u>

まとめ

膵臓がん

NPC-7C： ゲムシタビン投与群では腫瘍増殖が有意に抑制された。

NPC-20C： ゲムシタビン投与群では腫瘍増殖が有意に抑制されたが、
NPC-7Cと比較すると効果は低かった。

PDC名	ゲムシタビン感受性	その他の特徴
NPC-7C	◎	—
NPC-20C	○	ゲムシタビンとの薬効比較に利用可

まとめ

**PDCごとに抗がん剤に対する感受性は異なり、
PDXと同様にPDCも患者のアバターとして
利用可能と考えられる。**

お問い合わせ



私たちだから、できることがある。

Webお問い合わせ / 資料請求



<https://www.mediford.com>