

166	患者腫瘍同所移植モデルによる骨軟部肉腫の治療開発	五十嵐 健太郎
-----	--------------------------	---------

【目的】 原発性悪性骨軟部腫瘍は発生頻度が低く、100種類以上が存在しており、それぞれ全く異なる性質を持つ希少がんの集合である。市場規模の小ささから新規薬剤開発のハードルが高く、それぞれの病理型に細分化すると発生頻度が極端に少ないため新規薬剤の標準治療が定まっていない。我々はカリフォルニア大学サンディエゴ校との共同研究において、Patient derived orthotopic xenograft（患者由来組織の同所性異種移植、以下 PDOX）を用いた腫瘍モデルを確立した。本研究では PDOX モデルマウスを用い、発生頻度の低い悪性骨軟部腫瘍領域における 1. 個別化医療の追求、2. 新規治療の開発を目指した。

【方法】 PDOX モデル作製：骨軟部肉腫患者の手術に際し切除した腫瘍の一部をヌードマウスの患者発生部位と同所へ移植（骨腫瘍は脛骨 or 大腿骨、四肢発生軟部腫瘍は大腿二頭筋、後腹膜発生の軟部腫瘍は後腹膜腔に移植）。作製した PDOX モデルに対し臨床上使用可能な各種薬剤を投与し治療を行い、最も効果の高い薬剤を見出した。我々が骨軟部肉腫に対する新規治療として開発した「腫瘍特異性の高いバクテリア」、「骨親和性の高い新規プラチナ製剤」、「腫瘍のメチオニン代謝をブロックするメチオニン阻害剤」の有用性についても PDOX モデルを用いて検証し臨床応用の可能性につき評価した。

【結果】 横紋筋肉腫、骨肉腫、脱分化型脂肪肉腫 PDOX モデルを樹立した。骨肉腫、脱分化型脂肪肉腫は臨床第一選択薬に対し治療抵抗性であったが PDOX モデルにおいても抵抗性であり、薬剤抵抗性が PDOX モデルに再現できていることを明らかとした。脱分化型脂肪肉腫に対し薬剤感受性試験を行い、PDOX モデルにおいて腫瘍縮小効果を示す薬剤を明らかとしたが、患者病勢の進行が早く実臨床における治療選択の指標とすることはできなかった。「骨親和性の高い新規プラチナ製剤」は骨肉腫 PDOX に対しシスプラチンを上回る抗腫瘍効果を示した。「腫瘍特異性の高いバクテリア」、「腫瘍のメチオニン代謝をブロックするメチオニン阻害剤」はいずれも脱分化型脂肪肉腫 PDOX モデルに対しドキシソルビシンを上回る抗腫瘍効果を示した。本研究において PDOX モデルは、1. 悪性骨軟部腫瘍の個別化医療にむけた取り組み、2. 新規治療の悪性骨軟部腫瘍への応用として有用である可能性を示した。

ドキシソルビシン抵抗性後腹膜脱分化型脂肪肉腫に対する rMETase と腫瘍特異的バクテリアの併用療法

