

shRNA スクリーニングによる滑膜肉腫の PI3K 阻害剤感受性規定因子探索

礒山翔、玉城尚美、野口豊、吉田陽子、旦慎吾

公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 分子薬理部

【背景と目的】がん免疫療法において免疫チェックポイント阻害薬(ICI)の有用性は高く、多くのがんに対する新規治療法として期待されている。しかし ICI の有効例を予測する診断法はなく、患者由来のがん組織を用いた個別化医療の基盤研究を行うことが急務である。鶏卵を用いたがん移植では抗がん剤の治療効果について様々な報告があり応用されているが、一方で免疫チェックポイント阻害薬を用いた評価系は確立していない。今回、我々は低コストかつがん移植が簡便な鶏卵モデルに着目し、免疫チェックポイント阻害薬の効果予測する実験モデルの樹立を目的とした研究を行っているので報告する。

【方法】転卵開始 11 日目の褐色鶏卵（有精卵）の漿尿膜上に膀胱癌細胞株 UM-UC-3、腎癌細胞株 786-O、患者由来の手術検体（CAM-PDX；chicken egg chorioallantoic membrane- patient-derived xenograft）を移植した。転卵開始 15 日目の鶏卵に Cell Tracker Green CMFDA Dye で蛍光標識したヒト末梢血単核細胞(hPBMC)を 2×10^5 cells/egg で血管内投与し、転卵開始 16 日目に抗 PD-1 抗体 Nivolumab を 2.0mg/kg の条件で血管内の血管内に投与した。転卵開始 18 日目に形成された腫瘍組織を摘出し、腫瘍重量及び蛍光観察、human CD3 免疫染色法及びフローサイトメトリー法によって解析し評価した。

【結果】

転卵開始 15 日目の鶏卵への hPBMC 移植により、鶏卵腫瘍への hPBMC の到達が見られた。また、hPBMC 移植鶏卵への Nivolumab 投与で hPBMC の腫瘍内浸潤が見られた。UM-UC-3 及び 786-O では未処理群と比較し腫瘍重量が低下した。また患者由来手術検体を移植した CAM-PDX では Nivolumab の効果がみられる症例とみられない症例があった。

【考察】

hPBMC 移植鶏卵モデルでの Nivolumab の抗腫瘍効果が示唆された。免疫チェックポイント阻害薬の新規スクリーニングモデルとして有用か検討中である