

新薬開発を目指す研究者への協力のためのマテリアル開発(検体の加工)

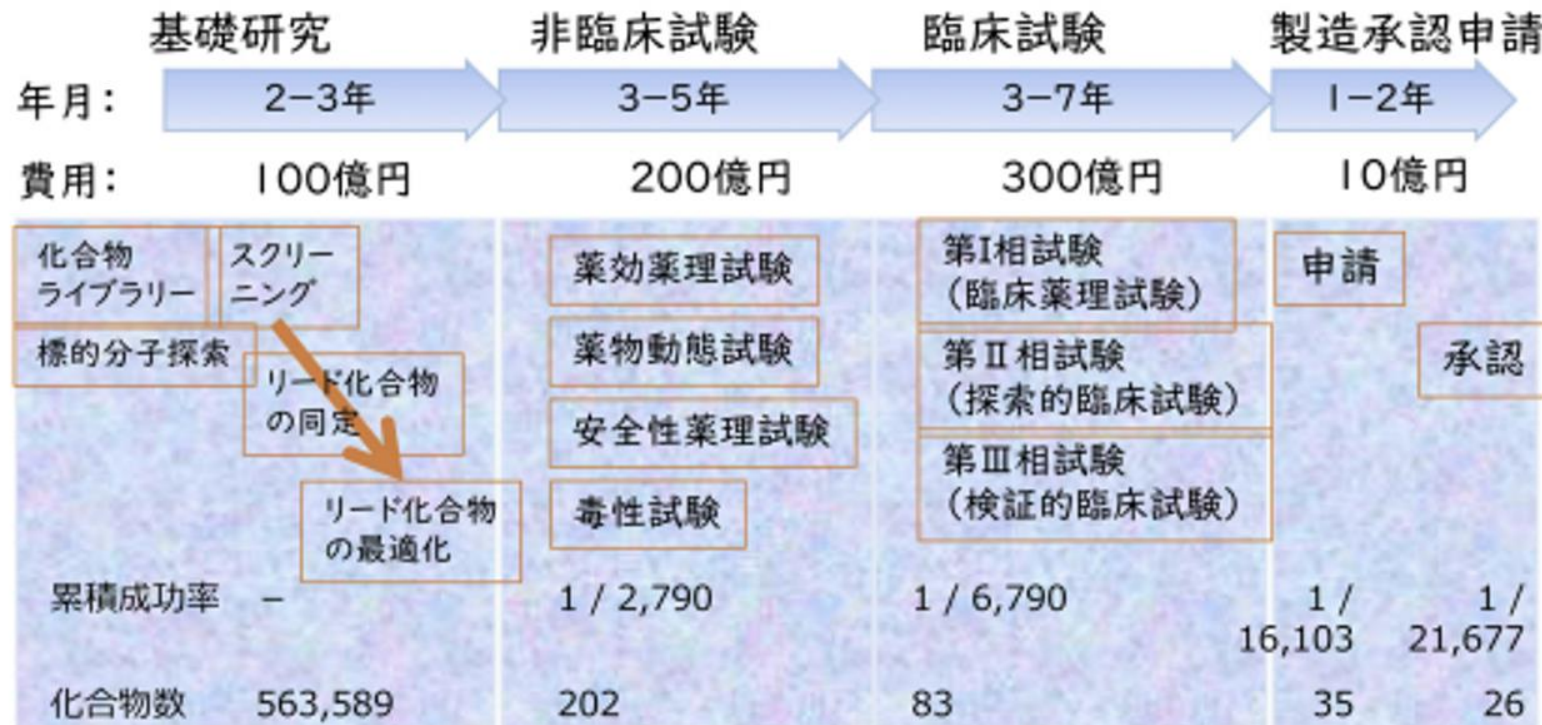
新薬開発には9-17年の年月と数百億円の研究費を必要とする

動物実験が必須

脱落が多い

医療薬開発のプロセス

十数年に及ぶ年月と数百億の研究費が必要



3つの大きな関門

- ・ **魔の川** (基礎研究→非臨床試験)
バイオバンクの無加工検体で協力できるところ

- ・ **死の谷** (非臨床試験→臨床試験)
米国がん研究所(NCI)が2016年 Patient-derived xenograft: PDX の使用を提唱

- ・ **ダーウィンの海**
(臨床試験突破後の自然淘汰)

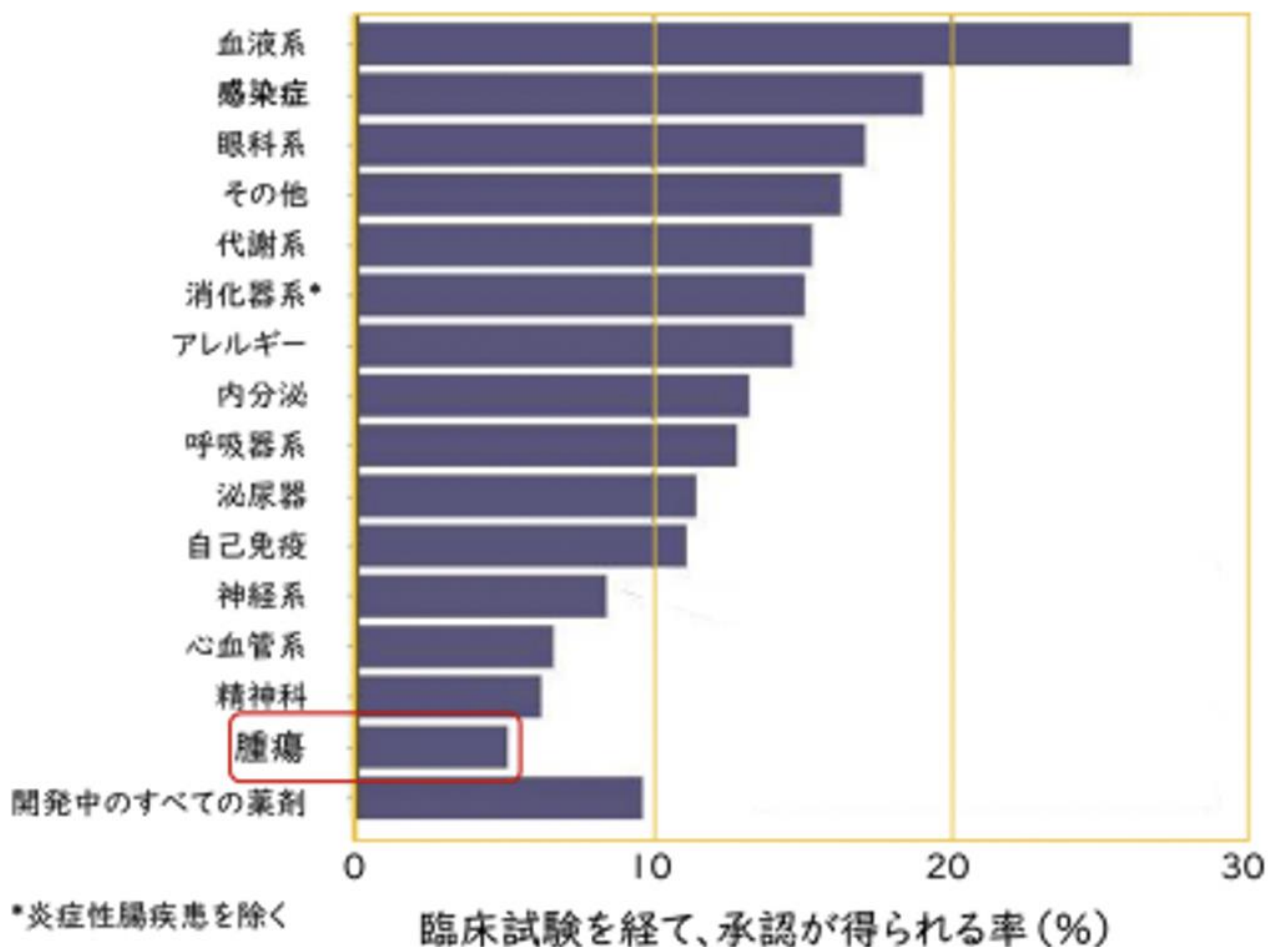
魔の川

死の谷

ダーウィンの海

腫瘍領域における新薬開発の現状

医薬品開発における前臨床試験通過後の脱落率



患者由来悪性腫瘍移植 (PDX) マウスモデルとその有用性

- ①ジレンマ: (Clin Pharm Ther 94:329, 2013)
 - 前臨床試験で有効であった抗腫瘍薬候補の95%が臨床試験で脱落
- ②理由:
 - マウスや細胞株を使った実験結果は、実際のヒト腫瘍の治療モデルとして必ずしも適切ではない。
- ③解決法: (Nature 530:391, 2016)
 - 患者由来悪性腫瘍移植 (Patient-derived tumor xenograft: PDX) は、患者由来の腫瘍の特徴を保持している。
 - PDXを用いた前臨床試験により、臨床試験における成功率が高くなる。PDXによる治療効果予測率: >80%。(Ann Oncol, 28: 2595, 2017)



新薬開発を目指す研究者への協力のための研究 肉腫PDXマウスモデルの作成 (熊本大学岡田研究室との共同研究)

PDXに最適化された超免疫不全マウスの開発

	NOJマウス(=NOG, NSG)	BRJマウス
系統名	NOD/Scid, Jak3 ^{-/-}	BALB/c, Rag-2 ^{-/-} /Jak3 ^{-/-}
免疫系		
T/Bリンパ球	欠損	欠損
NK細胞	欠損	欠損
補体	欠損	あり(弱い)
マクロファージ (SIRPα)	ヒトCD47に結合(++++)	ヒトCD47に結合(+)
ヒト化マウス作成	+++	++
ヒト固形腫瘍の生着	+++	+++
ヒト血液腫瘍の生着	+++	++
繁殖	困難	容易
ストレス耐性	弱い(抗腫瘍薬に感受性)	強い(抗腫瘍薬耐性)
放射線感受性	感受性(LD: 3Gy)	耐性(LD: 9Gy)

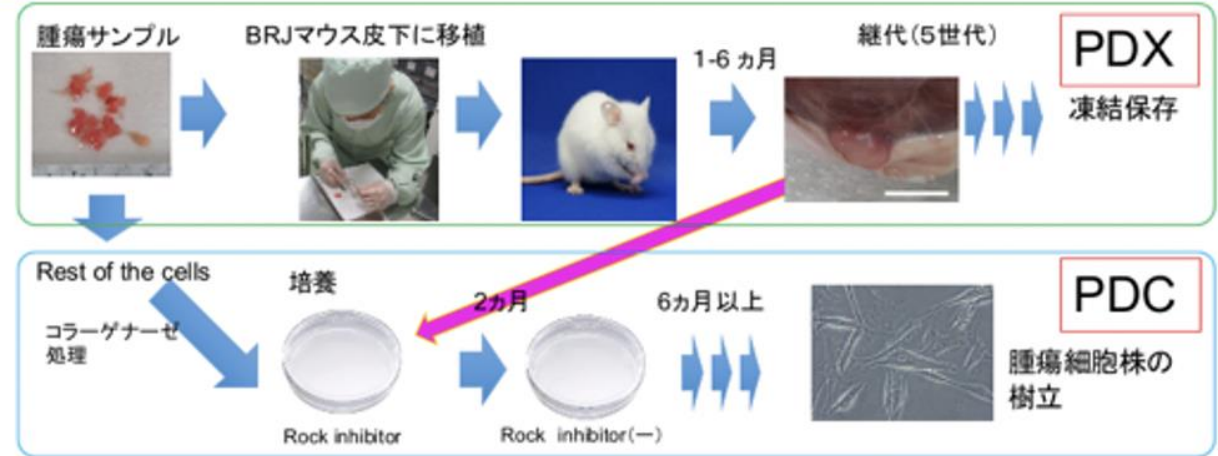
BRJマウス



1. ヒトの正常細胞やがん細胞が生着しやすい。
2. ストレス耐性で長命のため、PDX作成(数ヶ月かかる)に適している。
3. 抗腫瘍薬耐性のため、PDX作成と細胞傷害性のある抗腫瘍薬の評価に適している。

7

同一患者からのPDXと細胞株の樹立とその活用



PDX: Patient-derived xenograft

- 患者由来の腫瘍の特徴を保持
- 樹立に時間と費用がかかる

PDC: Patient-derived cell line

- ある程度患者由来の腫瘍の特徴を保持
- 取り扱いがしやすく、低コスト

薬剤スクリーニング
by 細胞株・Spheroid/Organoid

PDXによる効果確認
+Omics data

個別化医療へ

新薬開発を目指す研究者への協力のための研究 肉腫PDXマウスモデルの作成 (熊本大学岡田研究室との共同研究)

熊本栃木骨軟部腫瘍研究グループ (Musculoskeletal Oncological Study Group in Kumamoto and Tochigi: MOSUKUTO)



熊本大学ヒトレトロウイルス学
共同研究センター 岡田教授研究室の皆様と

**Total cases of transplanted samples
(Oct., 2020-Dec., 2023: 26 Month)**

**Number of Transplantation: 251cases
Number of analyzed : 204 cases (> 6 months)**

	Grading	Number of cases transplanted	Number of cases established PDX	Establishment ratio of PDX (%)
Soft tissue and bone tumor	Malignant	99	36	36.3
	Intermediate	26	2	7.7
	Benign	40	3	7.5
	Total	165	41	24.8
Metastatic tumor/ <u>other</u> tumor		20	8	40.0
Hematological malignancy		14	1	7.1
No tumor		6	0	0
Total		204	50	24.5

Ref. National Cancer Center: 21.6% (Cancer Science 2021)