

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 患者乳癌組織移植モデルと質量分析イメージングによる空間薬物動態解析を用いた新視点からの創薬支援研究開発
2. 研究開発代表者： 林 光博
(国立研究開発法人国立がん研究センター先端医療開発センター)
3. 研究開発の成果

がん領域医薬品開発における障壁の一つは、候補化合物の前臨床評価モデルにおける治療効果と治験における治療効果との乖離であり、現行の前臨床薬効評価システムを改善しトランスレーショナルリサーチを強化することは、有望な化合物を出口である臨床へシームレスに届け、医薬品開発の迅速化に貢献すると考えられる。

現在、樹立がん培養細胞株によるゼノグラフトモデル (CDX: cell line-derived xenograft) を用いて前臨床での薬物治療効果を評価することが広く行われているが、これら細胞株の多くは時代的に古く欧米の患者由来であり、また臨床情報にも乏しいため、その後の治験における臨床治療効果を予測するという点では不十分なことが近年指摘されている。従って CDX モデルの欠点を補うべく、患者組織移植ゼノグラフトモデル (PDX: patient-derived xenograft) の作製をまず行うこととした。

国立がん研究センター中央病院乳腺・腫瘍内科、乳腺外科、病理科、及び研究所動物実験支援施設と連携し、乳がん PDX 株の作製に取り組んだ。トランスレーショナルリサーチへの幅広い適応を目指して生着率及び汎用性向上を目的に、腫瘍組織片の移植部位、ゼノグラフトモデルへのエストロゲン投与の有無、検体採取から移植待機可能期間の探索、使用動物の検討を行い、現在も観察期間中ではあるが、検体採取後 1 週間以降の組織移植でも腫瘍の生着が可能であることが明らかとなった。

一方、候補化合物の組織分布試験、薬効評価系を改善すべく、国立がん研究センターが医薬品開発適用へ向けた基盤整備を行っている先端的分子可視化技術である、質量分析イメージング (Mass spectrometry imaging: MSI) 手法の、乳がん治療薬を対象としたプロトコールの作成を行った。まずホルモン治療薬 tamoxifen に対して MALD (matrix assisted laser desorption/ionization) -MSI プロトコールを作成し、スライドガラス上に培養した MCF-7 細胞に投与した tamoxifen の分子イメージングを行うことが可能となった。次に薬物動態解析と連携した biomarker 探索を可能とするべく一回の連続測定で解析対象分子に限られる MS/MS メソッドではなく、精密質量に基づく MS メソッドでの MSI プロトコール作成を、乳がん化学療法薬 docetaxel を含めて作成した。これらの乳がん治療薬 MSI メソッドにより、前臨床試験検体や臨床検体において、組織構造に留意した薬物局在解析を行うことが可能となった。