

審査の結果の要旨

氏名 藤井 悦子

ヒトの腫瘍組織を免疫不全マウスに直接移植して作出される patient-derived xenograft (PDX) は、非臨床と臨床をつなぐ重要なモデルとして期待されている。本研究では、ヒト組織の移植宿主として最も適している免疫不全動物と考えられている NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Sug}/Jic マウス (NOG マウス) を用いた PDX モデルの医学研究分野での役割・意義を明らかにしていくために、その特徴ならびに、モデル作出過程における留意点を検討した。

第 1 章では、NOG マウスにヒト腫瘍組織を移植した PDX モデルの樹立とそのモデルの特徴を解析した。ヒト全身諸臓器に由来する様々な腫瘍を移植した結果、ヒト腫瘍組織の組織構造・細胞の形態および分化度を良く保持し、継代可能な PDX モデルが 54/326 (16.6 %) の率で樹立された。しかし、その樹立率は期待を大きく下回るものであり、様々な腫瘍の PDX モデルを樹立するには、樹立を阻害する要因を明らかにし、効率を向上させることが大きな課題であることが明らかとなった。

樹立効率が低かったため、本研究が行われた実験施設の様々な実験環境条件が NOG マウスの移植宿主としての安定性に影響することが懸念された。そこで、第 2 章では第 1 章と同一の移植手技を用い、高率に移植されることが知られている非腫瘍性甲状腺組織 (adenomatous goiter) を移植し、PDX 樹立効率の低さが実験環境によるのか、あるいは腫瘍組織固有の要因によるものなのかを検討した。その結果、組織形態および甲状腺機能タンパク質の発現が長期間保持され、高率に移植が成立した。また、同一患者の組織を移植した複数の NOG マウスで個体差は認められなかった。以上より、本研究の実験環境下で NOG マウスはヒト組織の宿主として安定していることが示され、実験環境より、むしろ腫瘍組織特有の要因を検討する必要性が示された。

次に第 3 章では、PDX モデルを樹立する際の阻害要因を検討した結果、リンパ増殖性病変 (lymphoproliferative lesion、LPL) による移植ヒト組織の置換、感染症などによる継代の中止やマウスの死亡、移植腫瘍組織の増殖不全の 3 つの要因が示された。LPL はヒト由来 CD20 陽性 B リンパ球の異常増殖巣より成り、増殖細胞には Epstein-Barr ウイルス (EBV) 関連タンパク質と EBV の DNA が確認された。また、LPL は移植組織以外に NOG マウスの脾臓にも好発したことから、継代時に脾腫を指標とすることで

LPLの早期発見、淘汰が可能であること、Bリンパ球の細胞死を誘導する抗体(rituximab)を用いて移植組織片からEBV感染Bリンパ球を除去すること、が有用な予防法である可能性を示した。

第4章では、更なるPDXモデル樹立効率向上の可能性を検討するために、移植した腫瘍が増殖しない現象について検討した。ヒト大腸癌移植組織ではヒト由来リンパ球の浸潤を伴う腫瘍細胞の変性・壊死像が認められ、ヒト由来リンパ球が腫瘍細胞の生着を阻害することが強く示唆された。一方で、NOGマウスの血中ヒトimmunoglobulin濃度は移植成立例で高い傾向にあり、TIL産生immunoglobulinが移植阻害要因とは判断されなかった。次に、もとのヒト腫瘍組織中のT細胞のタイプ、局在、密度とNOGマウスにおける腫瘍組織生着との関連性を検討し、免疫回避傾向が低い腫瘍症例では移植が成立しない傾向があることを示した。このことよりNOGマウスPDXモデルでは腫瘍組織とともに移植されたヒトのリンパ球を制御することで移植効率が向上する可能性が見出された。

本研究によりNOGマウスを用いることで、様々な臓器・組織由来の腫瘍の形態学的特徴を反映したPDXモデルの樹立が可能であることが示された。一方、その移植効率は低く、PDXモデルでの活用のためには樹立効率の向上が大きな課題として示された。それを解決する方策として、LPLの早期発見・淘汰、移植組織中のリンパ球の制御により移植効率が向上する可能性を示した。これらの一連の研究は、新たな研究ツールとして期待されているNOGマウスを用いたPDXモデルの医学研究分野における活用の促進につながり、腫瘍の生物学的研究の進展に貢献するものと考えられた。

これらの研究成果は、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士(獣医学)の学位論文として価値あるものと認めた。