

The project of Japanese patient-derived xenograft (J-PDX) library platform for innovative cancer research and drug development

Akinobu Hamada

Division of Molecular Pharmacology
National Cancer Center Research Institute

Cancer is the worst reason for death and increasing with population aging. Oncology drug development is extremely difficult with criticism of low clinical predictability of long-standing, non-clinical studies, i.e., tumor-derived cell lines and their xenograft mouse models. In contrast, PDX model is established by transplanting patient's fresh tumor specimen in mice and the successively transplanted xenografts retain the characteristics and heterogeneity of original tumor-histology, somatic mutations, gene expression, drug resistance, etc., allowing excellent predictability of the clinical outcome. In the United States and Europe, pharmaceutical development usage of PDX models is increasing and gradually shifting from the existing models to PDX model for drug screening as well as the judgment for "Go or No-go in the pre-clinical study". Japan is behind for research usage due to the lack of public PDX library or banking system. Since 2018, we have established J-PDX library including Japan's top 5 cancers and rare cancers, with the world highest quality and donor's clinical information, and to make standard-operation-procedures (SOP) for storage and use of J-PDX in GLP-complied, non-clinical studies. Also, National Cancer Center collaborates with pharmaceutical companies to conduct "co-clinical study", in which clinical outcome of a patient is expected to be compared with the matched PDX model outcome to increase the R&D success rate.

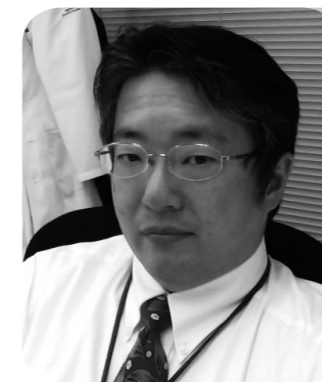
創薬研究プロセスにおいて、前臨床研究における薬剤応答性の予測が極めて重要である。臨床に近い実験モデルとして、がん患者から手術あるいは生検にて採取された腫瘍細胞をマウスに移植する患者腫瘍組織移植 (Patient derived xenograft: PDX) モデルに期待が集まっている。PDX モデルは、がん患者腫瘍本来の特徴を有すると考えられるため、腫瘍組織の病態学的特性、ゲノム情報、がん幹細胞、腫瘍マーカー解析により、癌細胞の heterogeneity 評価が進められている。PDX は患者のがん組織の特徴を保持できるため、抗がん剤開発にパラダイムシフトを起こしており、前臨床研究における PDX モデルマウスの利用が進められている。PDX 株のゲノム配列、遺伝子・タンパク発現パターン、およびドナー患者の治療歴に関する統合データ集約は、創薬開発ならびに医学研究における貴重な研究資源と期待される。そこで我々は、日本人がん患者由来の Patient-Derived Xenograft の創薬研究等への利活用を目的として、GLP 施設を擁し非臨床試験の豊富な実績と PDX の取扱い経験を有する LSI メディエンス、多種多様な PDX を樹立実績と know-how を持つ医薬基盤・健康・栄養研究所 (医薬健栄研)、臨床研究中核病院を擁する国立がん研究センターの3者が協働した整備事業を実施している。本事業では、がん患者の臨床がんの特長と多様性 (形態、遺伝子変異、遺伝子発現、薬剤抵抗性等) を保持する PDX の創薬研究の利用の課題を取り纏めて、産業利用における倫理審査体制の整備、樹立と使用に関する科学的基準及び標準作業手順書など基盤整備を行ってきた。創薬研究開発への応用事例として、PDX を用いる前臨床試験とが臨床試験のデータを相互解析する Co-clinical study を実施している。本シンポジウムでは、J-PDX Library と創薬開発のパラダイムシフトを概説する。

[References]

https://www.ncc.go.jp/en/ri/division/molecular_pharmacology/index.html

https://www.ncc.go.jp/jp/ri/division/molecular_pharmacology/project/040/20170918202513.html

柿沼 秀明, 林 光博, 柳下 薫寛, 濱田 哲暢, 患者由来の腫瘍移植モデルを利用したマウスモデルを用いた抗がん薬開発, 薬剤学, 2019, 79 巻, 3 号, p. 143-147



濱田 哲暢

国立がん研究センター 分子薬理研究分野 / 薬効試験部門

1992年 熊本大学大学院薬学研究科修了
1999年 熊本大学医学部附属病院助手
2005年 米国国立癌研究所客員研究員
2008年 熊本大学大学院臨床薬物動態学分野准教授
2012年 国立がん研究センター研究所 ユニット長
2013年 同 臨床薬理部門長
2016年 同 臨床薬理研究分野長
2017年 同 分子薬理研究分野長/薬効試験部門長