

本邦初の小児急性リンパ性白血病 Patient-derived xenograft (PDX) バイオバンクの樹立

田中邦昭¹、加藤格¹、土橋悠²、今井順一²、三上貴史¹、伊藤守³、

中畑龍俊⁴、滝田順子¹、小川千登世⁵、足立壯一⁶、渡辺慎哉²、後藤裕明⁷

¹京都大学大学院 発達小児科学、²福島県立医科大学 医療-産業 TR センター、

³公益財団法人実験動物中央研究所、⁴京都大学 iPS 細胞研究所 基盤技術開発部門、

⁵国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科、⁶京都大学大学院医学研究科 人間健康科学、

⁷神奈川県立こども医療センター 血液・腫瘍科

希少がんの研究において、患者サンプルの希少性は病態解明や新規治療開発における大きな障壁である。小児急性リンパ性白血病（小児 ALL）は 300~400 人/年の頻度で発症する希少疾患で、治療の進歩により治療成績は向上しているが、10%程度は再発難治であり未だその予後は不良である。近年、患者由来サンプルから樹立した patient-derived xenograft (PDX) モデルががん研究に頻用されている。小児がんサンプルを用いたいくつかの大規模 PDX バイオバンクが海外では樹立されているが、その中でも再発小児 ALL PDX モデルは少数であり、加えて、種々の規制から日本国内で海外の PDX バイオバンクの検体へのアクセスは困難である。こうした背景から、我々は日本小児がん研究グループ (JCCG) 再発 ALL 委員会主導の臨床研究において収集された再発小児 ALL の臨床検体を中心とした日本初の小児 ALL PDX バイオバンクを樹立した。我々の PDX バイオバンクは、福島県立医科大学と京都大学において免疫不全マウスである NOG マウスを用いて、56 検体の PDX モデルを樹立し、PDX マウスの骨髄、及び、脾臓から回収された細胞を ALL-PDX 細胞として保存しバイオバンクを構築した。ALL-PDX 細胞が小児 ALL 研究に有用な resource であることを裏付けるため、PDX マウスの病理像が髄外病変を含めて、ヒトでの ALL の臓器浸潤像を再現していることを示し、また、DNA-microarray を用いて ALL-PDX 細胞が由来する primary 細胞と同一性を持つことを確認した。同時に、RNA-seq を用いて ALL-PDX 細胞が由来する primary 細胞の有する cytogenetic abnormality に応じて clustering され、ALL-PDX 細胞は primary 細胞の遺伝子発現パターンを反映していた。神奈川こども医療センターにて ALL-PDX 細胞を用いて in vitro で分子標的薬を含めた 80 種の薬剤感受性プロファイルを作成した。

今回、再発難治性小児 ALL に対する病態解析、及び、新規薬剤開発の platform となることを目標として、我々が樹立した国内初の ALL-PDX バイオバンクについて紹介する。