九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Multiregion Genomic Analysis of Serially Transplanted Patient-derived Xenograft Tumors

佐藤, 晋彰

https://hdl.handle.net/2324/2236095

出版情報：Kyushu University, 2018, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：

氏　　名：佐藤　晋彰

論 文 名：Multiregion Genomic Analysis of Serially Transplanted
Patient-derived Xenograft Tumors
（患者由来担癌マウスモデルを用いた大腸癌の経時的かつ空間的ゲノム解析）

区　　分：甲

論　文　内　容　の　要　旨

【背景】がんは異なる遺伝学的背景を持つ細胞集団（サブクローン）の集合体であり、この事象は腫瘍内遺伝学的不均一性（Intratumoral heterogeneity: ITH）と呼ばれている。ITH によって抗腫瘍薬に対して抵抗性を示すサブクローンが治療後に残存し、腫瘍の再増大をきたすため、ITH はがんの治療困難性の一因と考えられている。故に、ITH の時空間的な動態、すなわち時間的または空間依存的な変化の過程を理解することは新たながんの治療戦略を構築する上で重要である。しかし ITH の時空間的な動態を追跡、検証した実験系は未だ無い。

【方法】我々は担癌患者の腫瘍組織を免疫不全マウスの皮下に移植した患者腫瘍組織移植（patient-derived xenograft: PDX）マウスと、腫瘍組織の複数の部位の遺伝子配列を次世代シーケンサーを用いて解析する多領域シーケンシング（multiregional sequencing approach: MRA）を組み合わせることで、ITH の時空間的な動態を追跡、検証する実験系である PDX-MRA を構築した。一人の大腸癌患者から手術によって摘出した大腸癌組織の複数領域を採取したのち、その一部を免疫不全マウスに移植することで PDX マウスを樹立した。増大した PDX マウスの腫瘍を摘出し、複数領域に分割したのち、更に別個体のマウスに移植した。腫瘍組織のそれぞれの領域から DNA を採取し、エキソンの遺伝子配列を解析する全エキソンシーケンシング（whole exome sequencing: WES）を行った。最後に、バイオインフォマティクス的手法によって遺伝子変異プロファイルの作成、腫瘍組織の染色体コピー数変化の推定、サブクローンの数と割合、すなわちサブクローン構造の推定を行い、これらの時空間的な動態を追跡した。

【結果】4 検体の大腸癌原発巣、２２検体の PDX マウスの腫瘍、1 検体の正常大腸粘膜に対して WES を行なった結果、PDX-MRA によって大腸癌の ITH の時空間的な変遷が明らかとなった。大腸癌のサブクローン構造は連続移植の間に大きく変化していた。また、原発巣と異なる PDX マウスの環境が選択圧となり、原発巣において既に存在していた少数のサブクローンが増大したことが示唆された。更に、PDX マウスの腫瘍では大腸癌の悪性度と相関するとされる 18 番染色体短腕の欠失や 20 番染色体の増幅といった染色体コピー数変化が生じており、これらも環境変化によってサブクローンが選択された結果であることが示唆された。

【結論】PDX-MRA は ITH の時空間的な動態を理解するために有用な手法であり、新たな治療戦略の構築に貢献しうる。PDX-MRA は抗腫瘍薬投与下においてもクローン動態の追跡が可能と考えられるため、今後薬剤投与下での研究が期待される。