

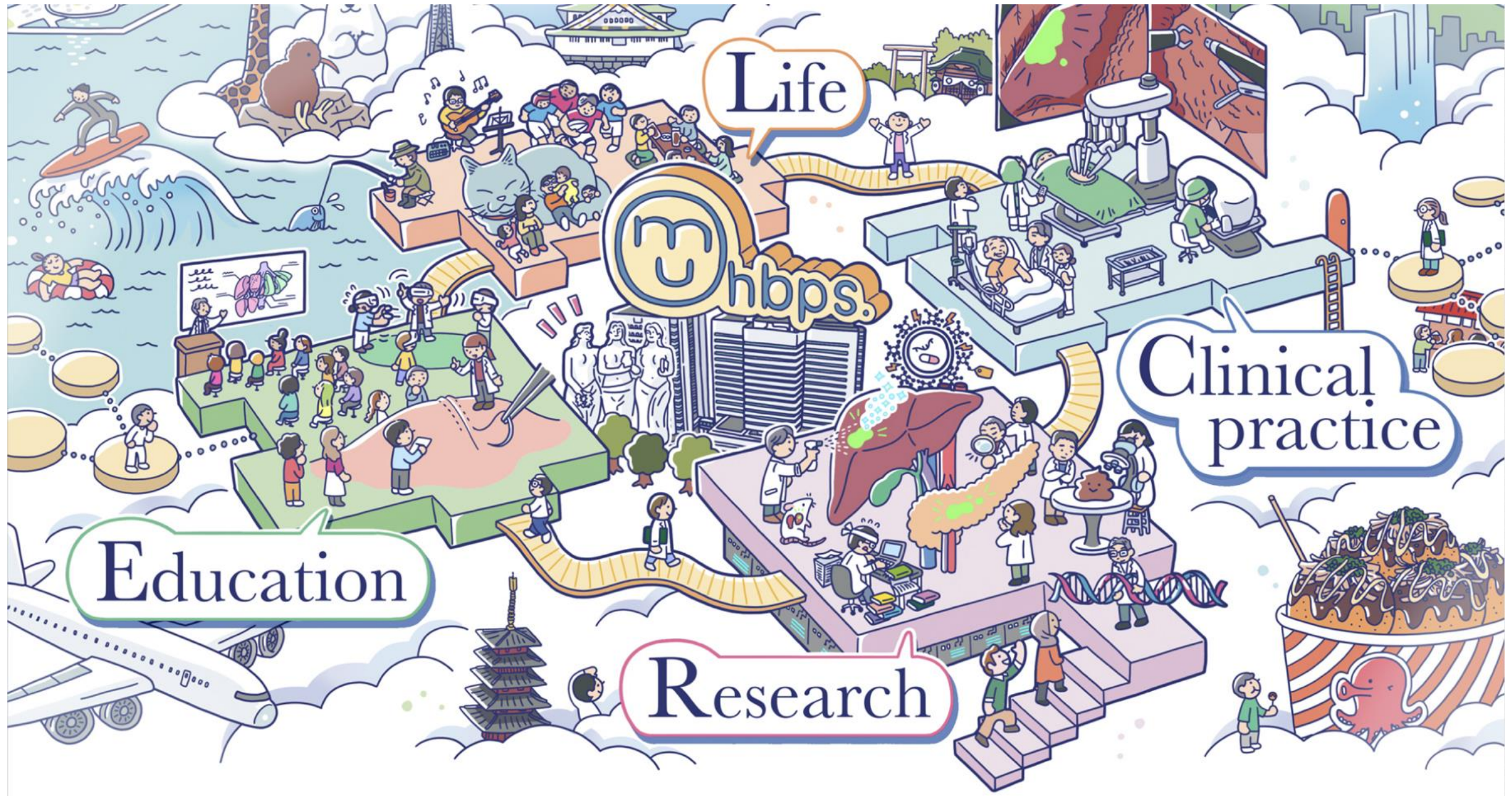
第2回 L-glucose研究会
@大阪 2025年4月26日

膵癌・神経内分泌癌のPDXモデル を用いた検証

田中 涼太¹、安田拓斗¹、西村貞徳¹
木村 健二郎¹、山田 勝也²、石沢 武彰¹



¹大阪公立大学 肝胆膵外科学
²弘前大学分子輸送学講座



Life

Clinical
practice

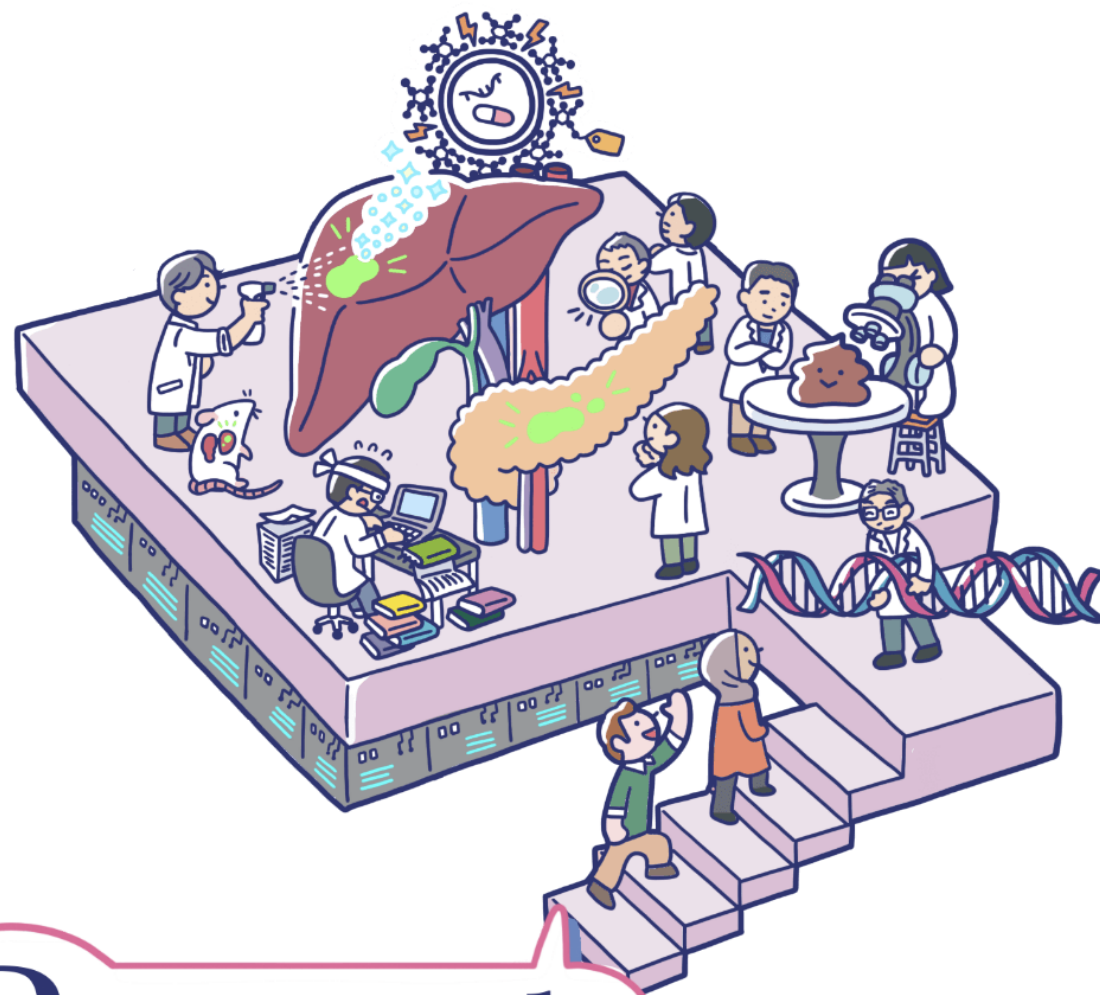
Education

Research

Research

「メスの技」だけで癌が治るなら
レジェンド達の時代にとっくに根絶されているはず。
病巣に直達し取り除く「手術」がもっと活躍できる、
新しい治療戦略が求められています。

癌治療は、世界中の医師・研究者・企業関係者が
それぞれの得意技を発揮する、壮大な分業です。



Research

当科での研究テーマ

1. 蛍光イメージングを活用した新規術中診断法・癌治療法の開発
2. 「低侵襲手術」の枠を超えた手術ダメージの低減
3. 腸内細菌叢が発癌と術後免疫に及ぼす影響の解明
4. AIとロボットを活用した外科治療戦略の構築
5. 癌微小環境を保持したPDXモデルの構築と治療応用
6. 胆道癌に対する個別化治療の実現

当科での研究テーマ

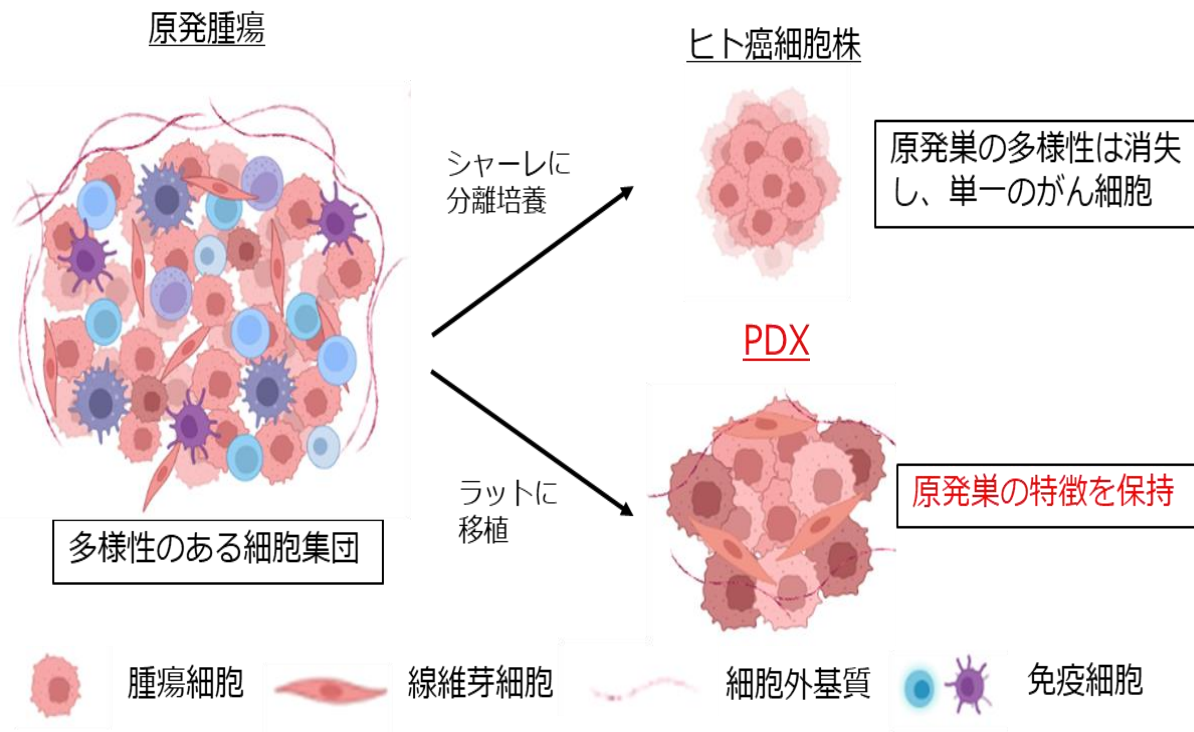
1. 蛍光イメージングを活用した新規術中診断法・癌治療法の開発
2. 「低侵襲手術」の枠を超えた手術ダメージの低減
3. 腸内細菌叢が発癌と術後免疫に及ぼす影響の解明
4. AIとロボットを活用した外科治療戦略の構築
- 5. 癌微小環境を保持したPDXモデルの構築と治療応用**
6. 胆道癌に対する個別化治療の実現

肝胆膵領域の悪性腫瘍　—膵癌—

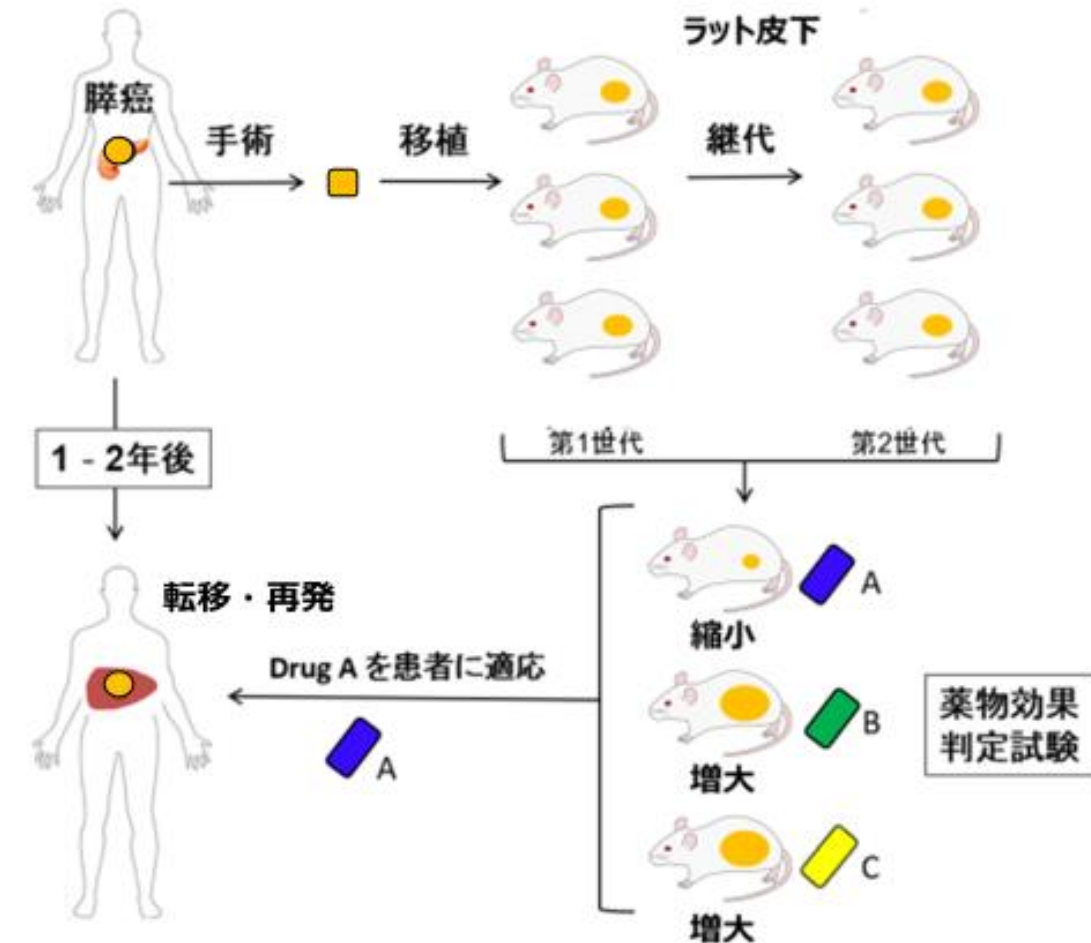
- 膵癌
 - 5年生存率は約5% (全ステージ)
 - 診断時には遠隔転移や局所進行の患者が多く、約30%の患者のみが外科的治療を受けられる
 - 根治切除に関わらず、多くの患者で再発を認める（肝臓、腹膜播種）
 - 化学療法のレジメは数種類しかない
- 予後改善のために
 - 新規化学療法の開発
 - 術後化学療法から術前化学療法への移行
 - 外科的根治術の改良

Patient Derived Xenograft (PDX)

がん治療におけるプラットフォーム



膵癌オーダーメイド治療プラットフォーム



Video Article

Generation of a Liver Orthotopic Human Uveal Melanoma Xenograft Platform in Immunodeficient Mice

Ken Kageyama^{1,3}, Shinji Ozaki^{2,3}, Takami Sato³

¹Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Osaka City University Graduate School of Medicine

²Department of Surgery, National Hospital Organization, Kure Medical Cancer Center

³Department of Medical Oncology, Sidney Kimmel Cancer Center, Thomas Jefferson University

Correspondence to: Takami Sato at Takami.Sato@jefferson.edu

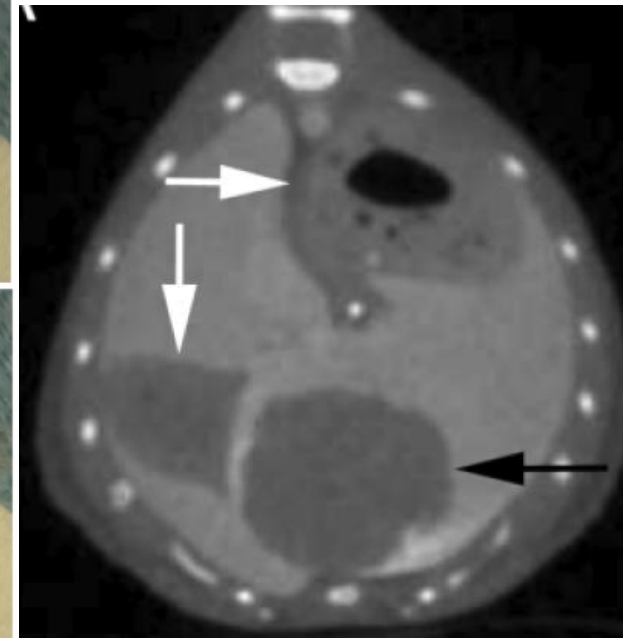
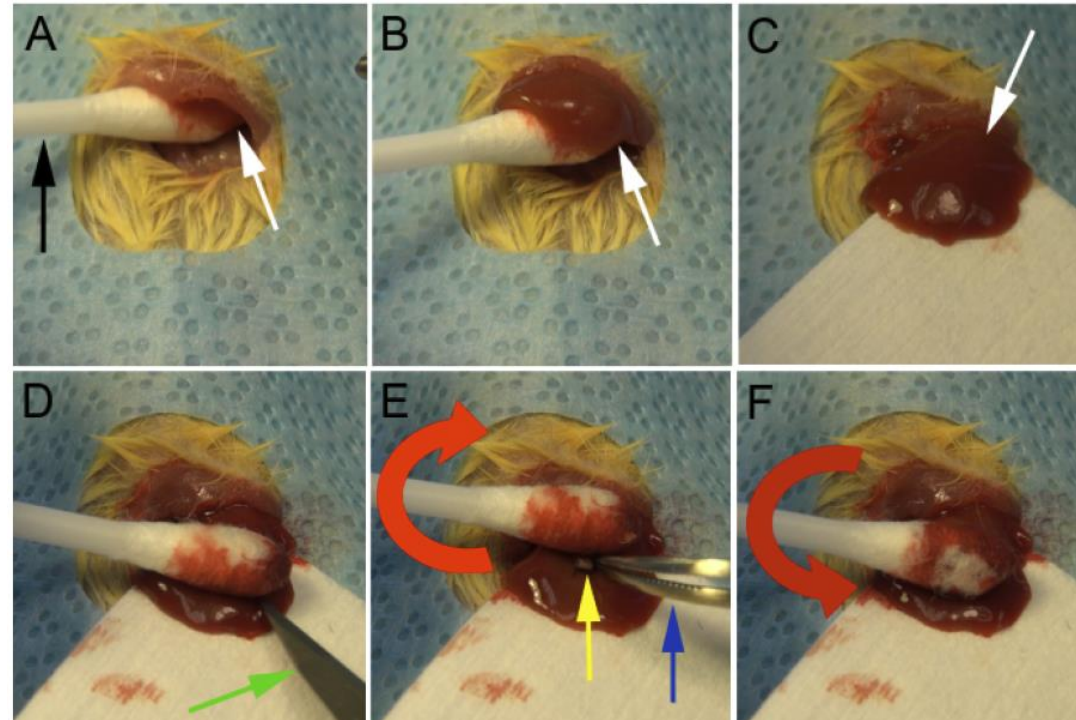
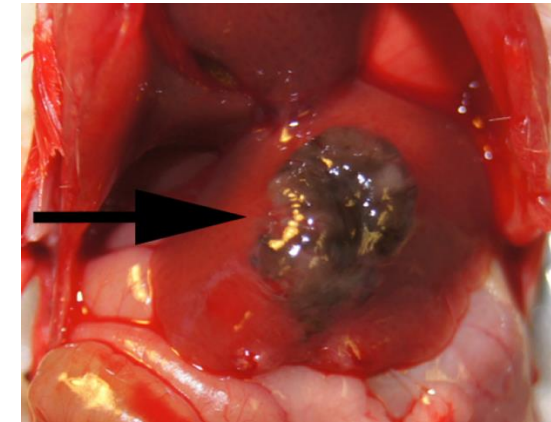
URL: <https://www.jove.com/video/59941>

DOI: [doi:10.3791/59941](https://doi.org/10.3791/59941)

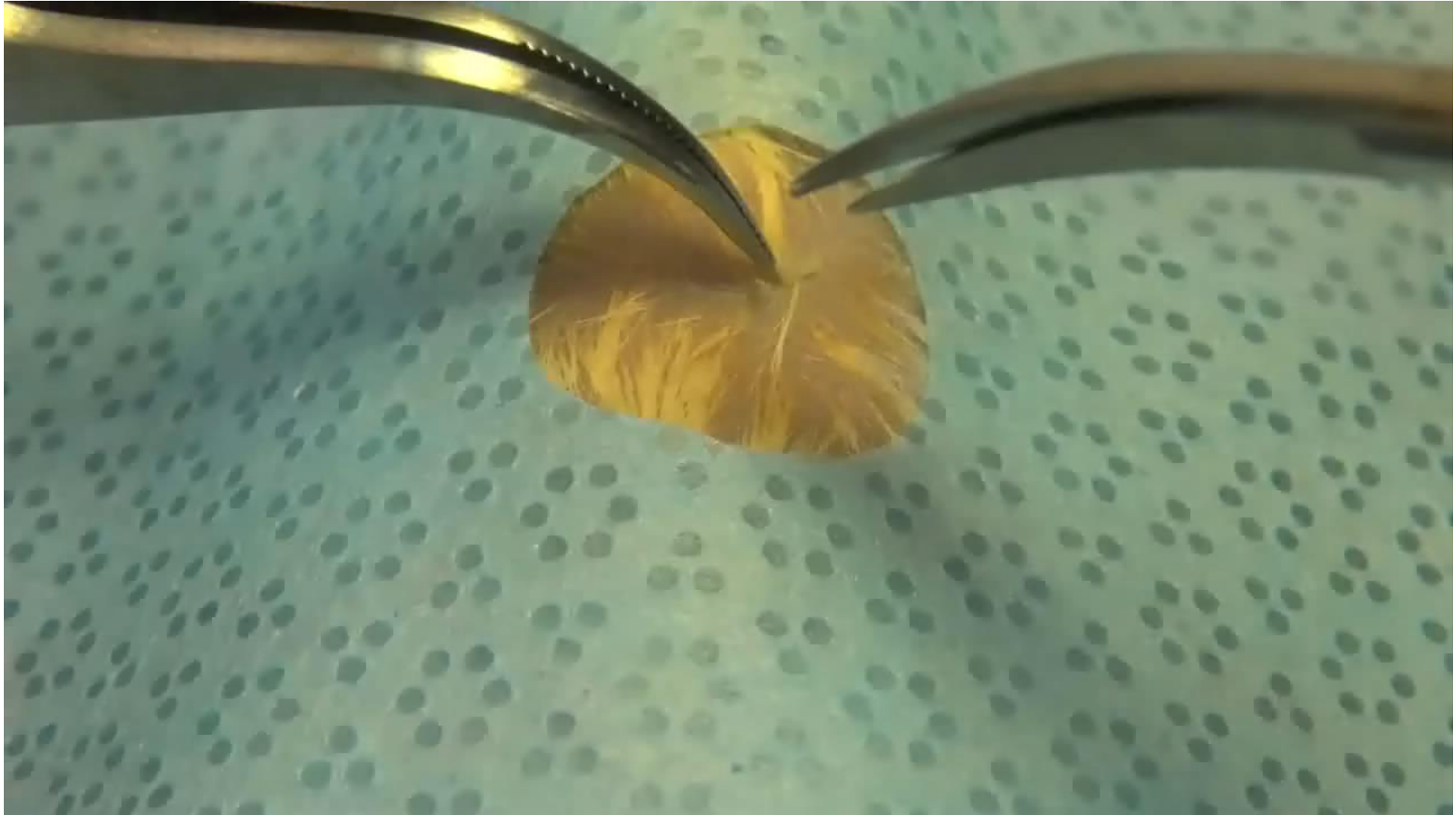
Keywords: Patient-derived tumor xenograft, Animal model, Mouse, Surgical orthotopic implantation, Liver, Uveal melanoma

Date Published: 6/11/2019

Citation: Kageyama, K., Ozaki, S., Sato, T. Generation of a Liver Orthotopic Human Uveal Melanoma Xenograft Platform in Immunodeficient Mice. *J. Vis. Exp.* (), e59941, doi:10.3791/59941 (2019).



Liver Pocket Method



膵癌PDXモデルの樹立

ANTICANCER RESEARCH

search

Advanced Search

Home

Current Issue

Archive

Info for

Other Publications

More

About Us

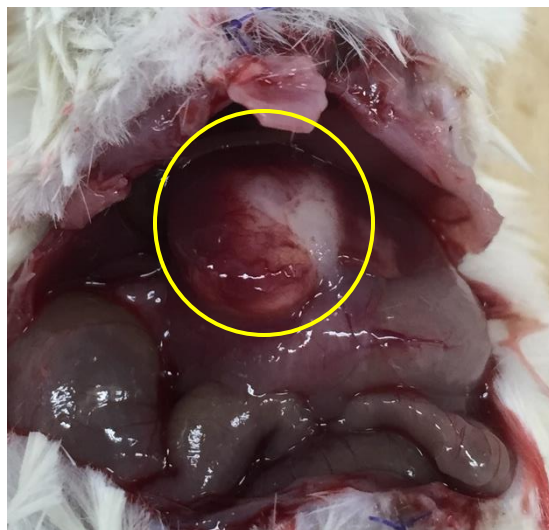
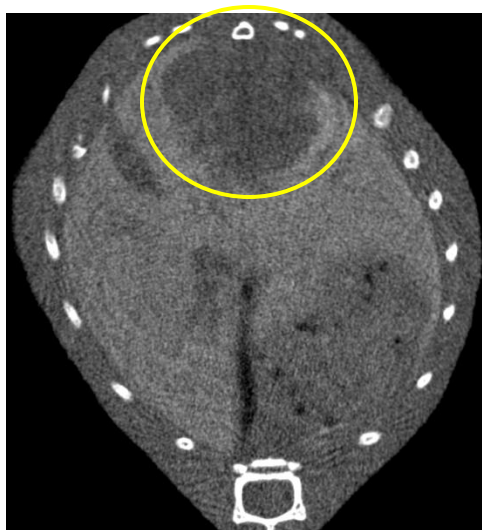


Research Article | Experimental Studies

Establishment of a Liver Transplant Patient-derived Tumor Xenograft (PDX) Model Using Cryopreserved Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

RYOTA TANAKA, KEN KAGEYAMA, KENJIRO KIMURA, SHINPEI EGUCHI, JUN TAUCHI, HIROJI SHINKAWA, GO OHIRA, SADA AKI YAMAZOE, AKIRA YAMAMOTO, SHOGO TANAKA, RYOSUKE AMANO, HIROAKI TANAKA, MASAKAZU YASHIRO, SHOJI KUBO and MASAICHI OHIRA

Anticancer Research May 2020, 40 (5) 2637-2644; DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancerres.14234>

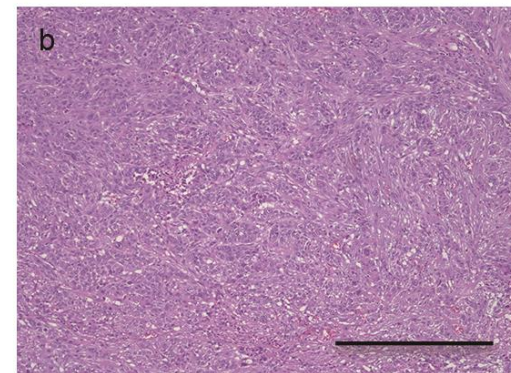
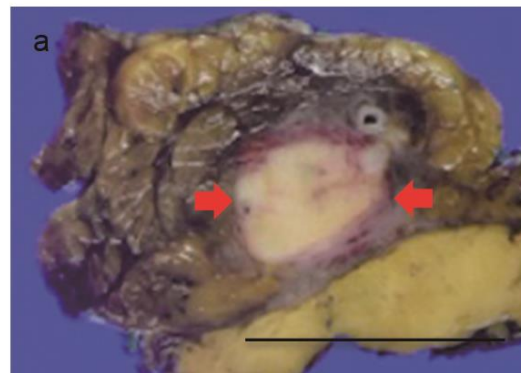


- 膵癌でのPDXマウスモデルの確立
- 患者由来の凍結保存した膵癌腫瘍を使用
- 肝臓での生着(生着率 60%)

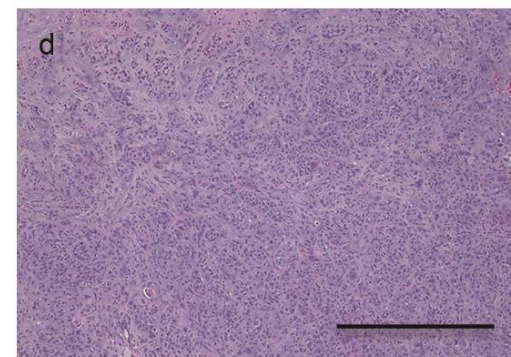
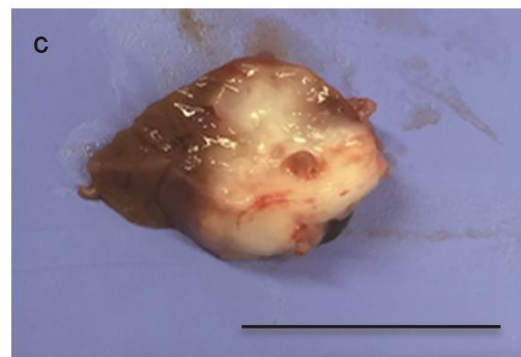
macroscopic

H&E staining

X0



X1



免疫不全モデルの大型化

ANTICANCER RESEARCH

 [Advanced Search](#)

[Home](#) [Current Issue](#) [Archive](#) [Info for](#) [Other Publications](#) [More](#) [About Us](#)



Research Article | Experimental Studies

Optimal Organ for Patient-derived Xenograft Model in Pancreatic Cancer and Microenvironment that Contributes to Success

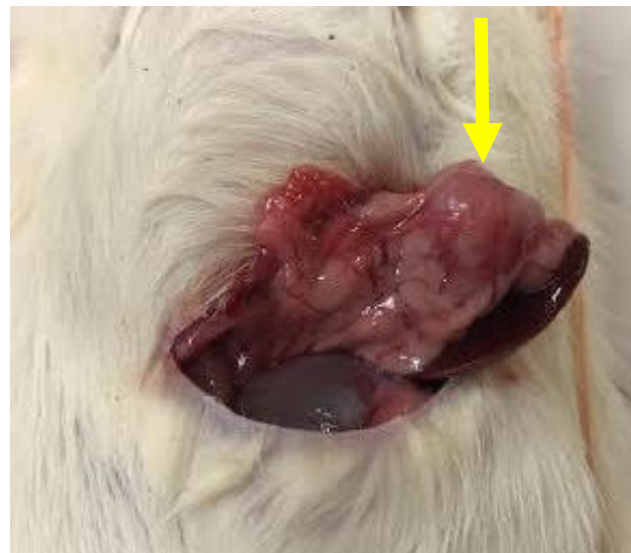
SHIMPEI EGUCHI, KENJIRO KIMURA, KEN KAGEYAMA, NAOKI TANI, RYOTA TANAKA, KOHEI NISHIO, HIROJI SHINKAWA, GO OHIRA, RYOSUKE AMANO, SHOGO TANAKA, AKIRA YAMAMOTO, SHIGEKAZU TAKEMURA, MASAKAZU YASHIRO and SHOJI KUBO
Anticancer Research May 2022, 42 (5) 2395-2404; DOI: <https://doi.org/10.21873/anticanres.15718>

- PDXモデル ラット の確立
- 皮膚、膵臓、肝臓、腹膜に移植
- 凍結膵癌腫瘍 を使用
- 皮膚で高確率に生着可能

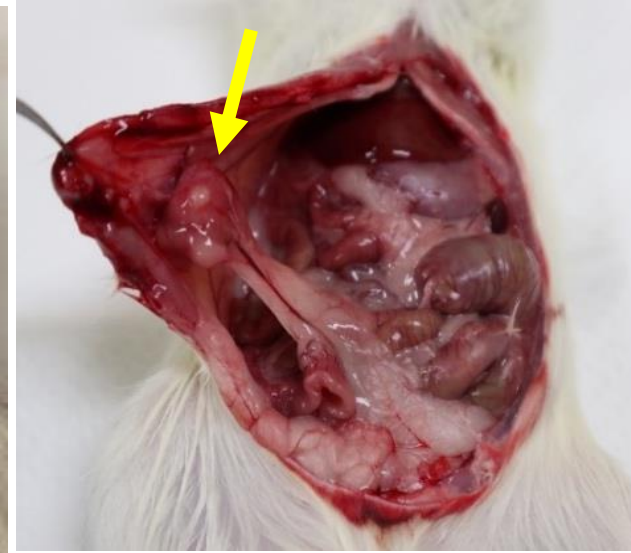
皮下モデル



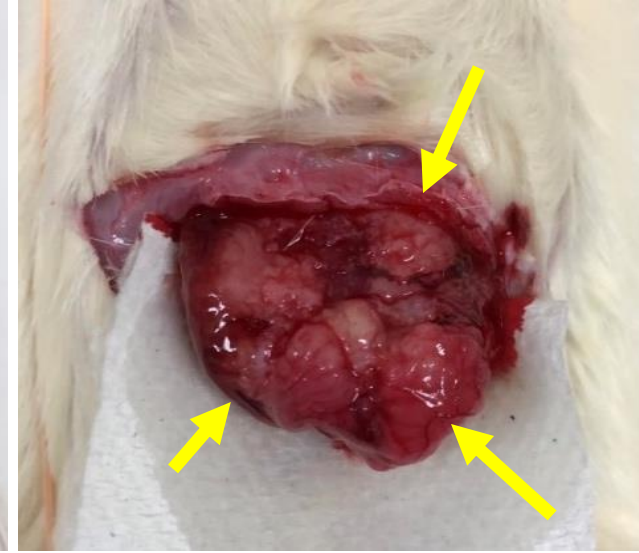
膵同所モデル



腹膜モデル



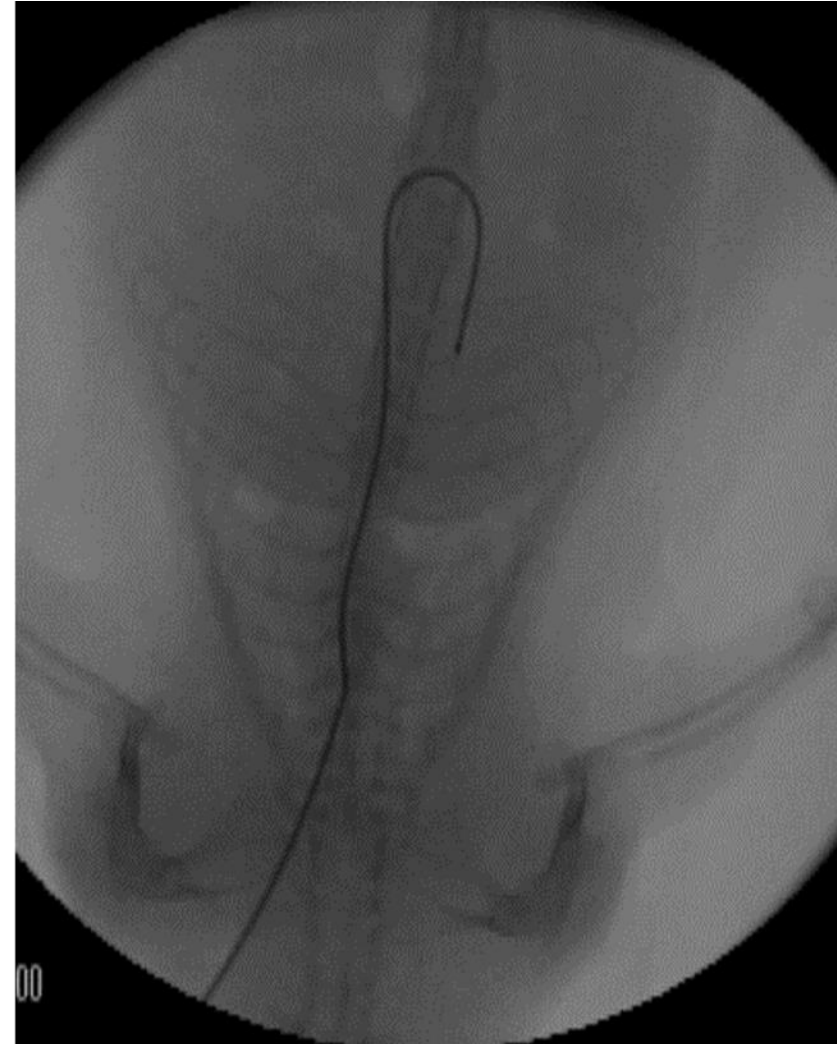
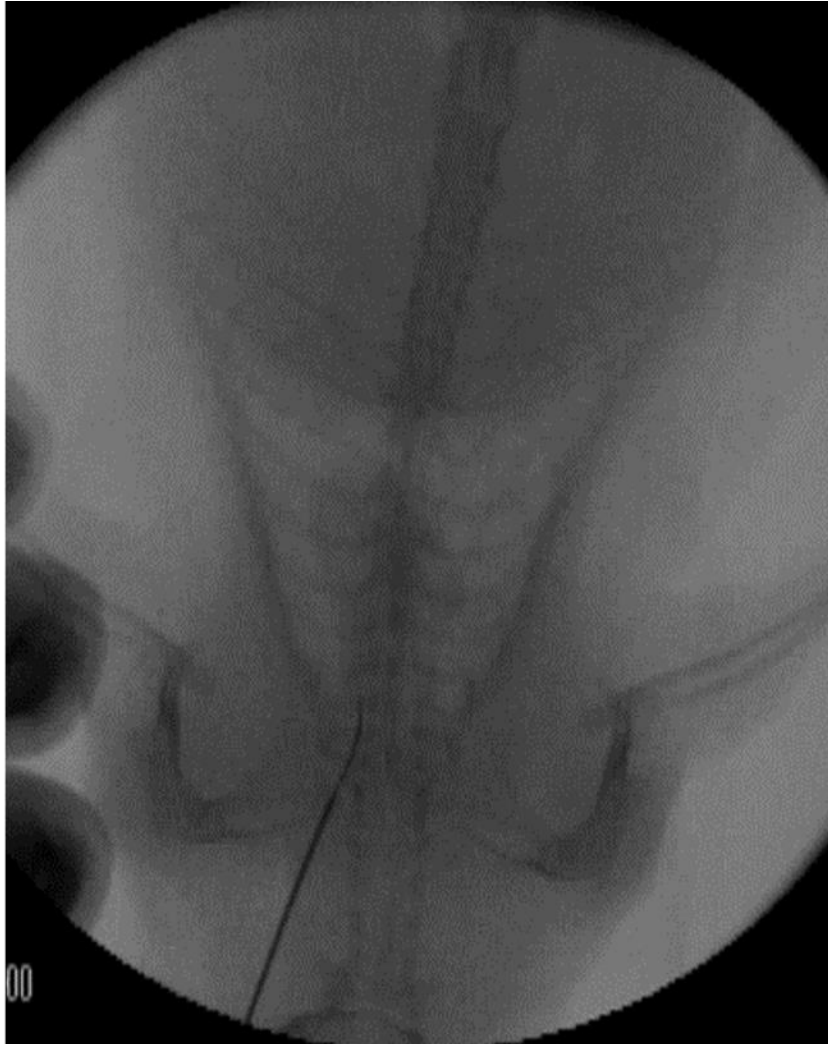
肝モデル



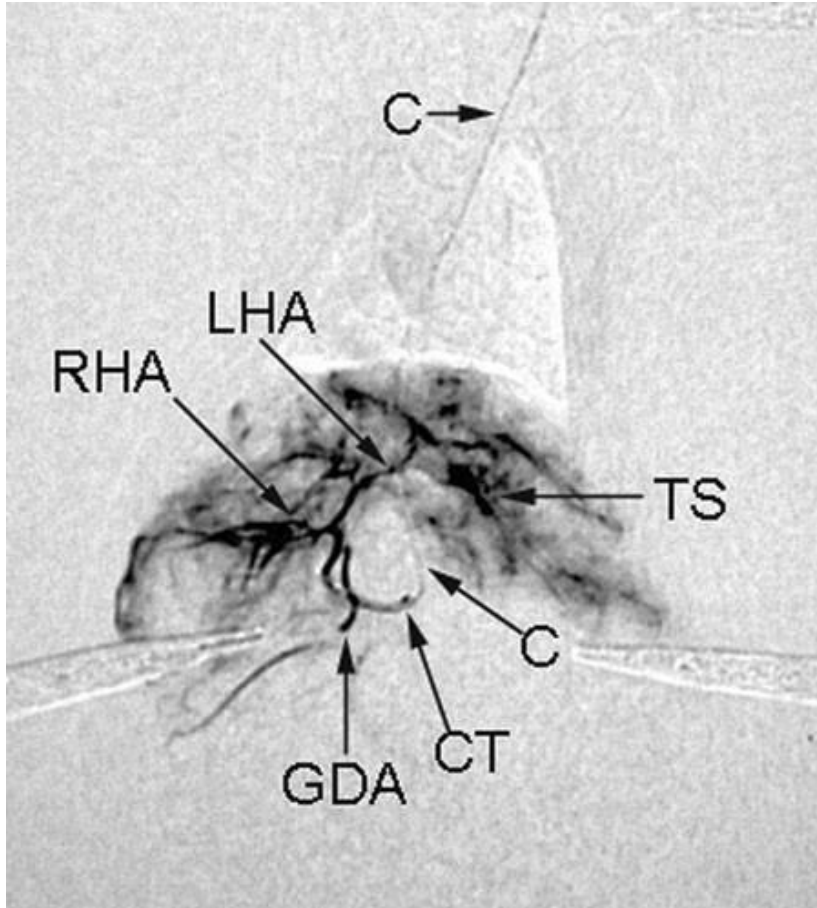
経カテーテル的動注療法の確立①



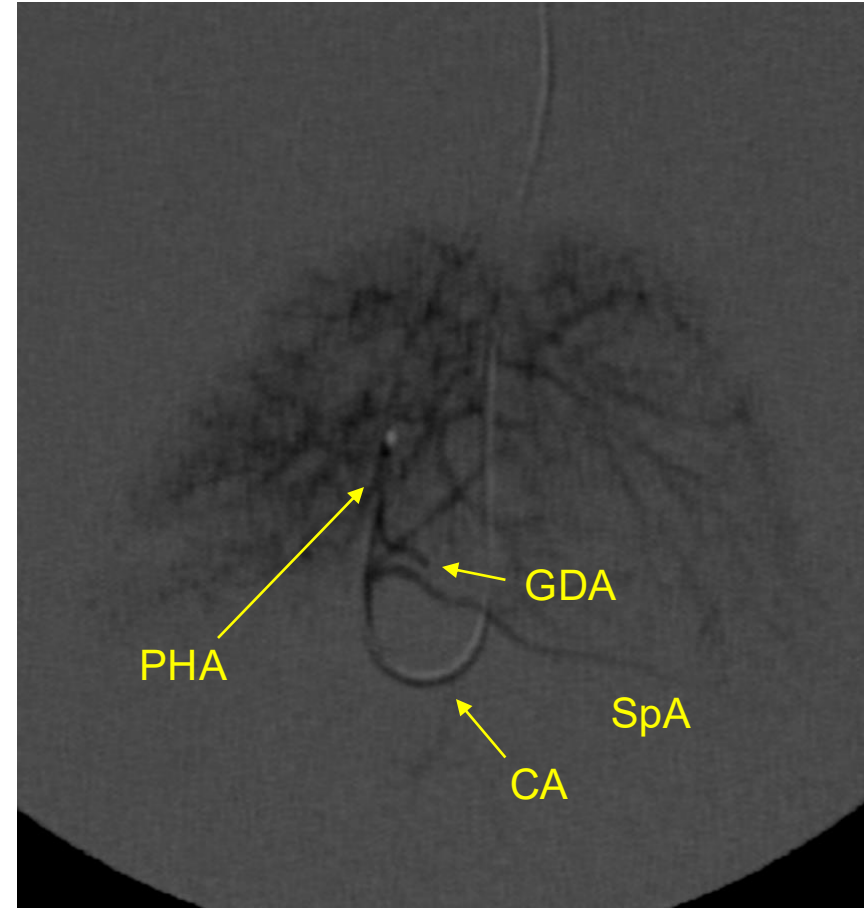
経カテーテル的動注療法の確立②



経カテーテル的動注療法の確立②

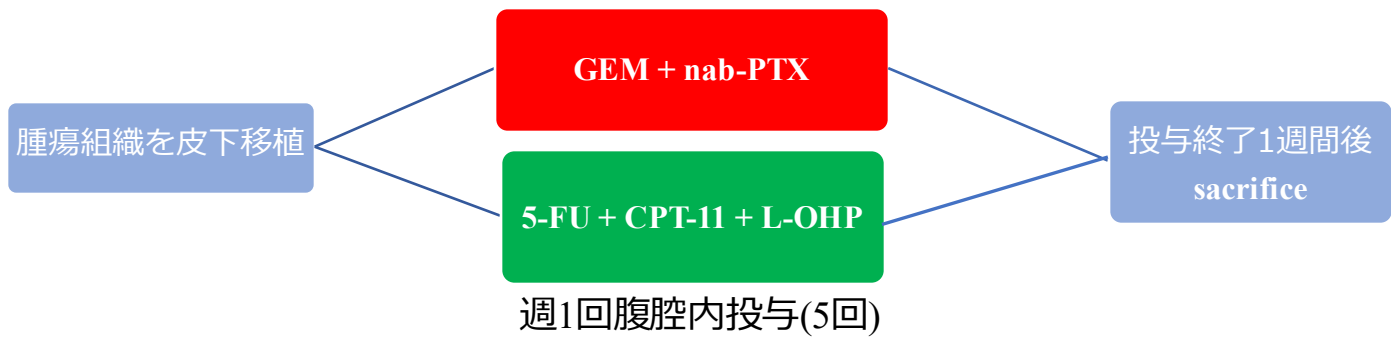


3. Xiao Li et al. Cardiovasc Intervent Radiol. 2006. 29(6):1073-6



固有肝動脈(PHA)からone shot動注

PDXラットモデルでの膵癌併用療法の投与量決定



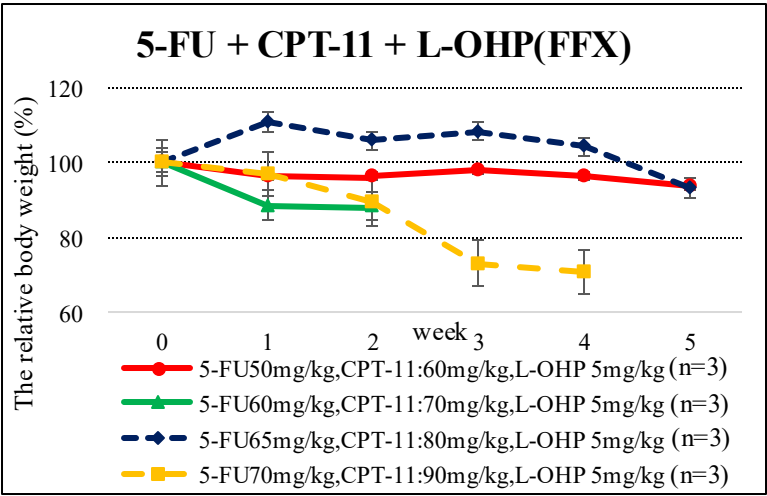
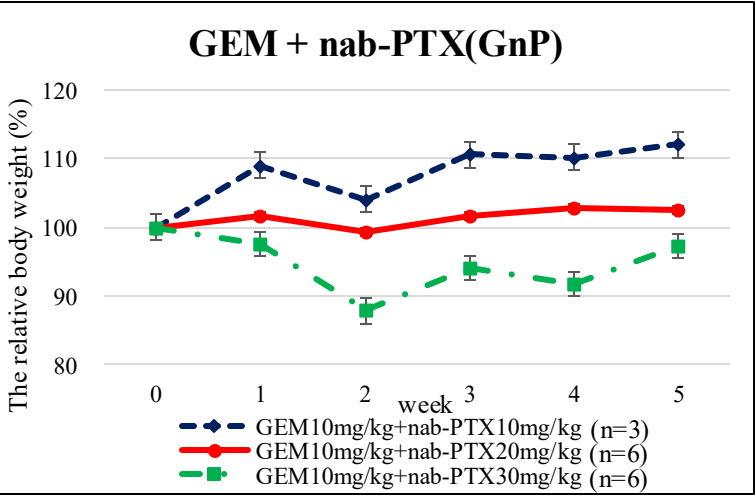
<腫瘍増殖抑制効果の指標>

➢ Tumor Volume(mm³) = $\frac{\text{長径} \times \text{短径}^2}{2}$

➢ The Relative Tumor Volume(RTV) = $\frac{\text{Tumor volume on measured day}}{\text{Tumor volume on day0}}$

➢ RTV(T/C) = $\frac{\text{RTV(治療群)}}{\text{RTV(Control)}}$

➢ TGI% = $\left\{ 1 - \frac{\Delta\text{TV(治療群)}}{\Delta\text{TV(Control群)}} \right\} \times 100$



体重減少率とclinical appearanceより
以下の投与量に決定



GnP群

GEM 10mg/kg + nab-PTX 20mg/kg

FFX群

5-FU 50mg/kg + CPT-11 60mg/kg + L-OHP 5mg/kg

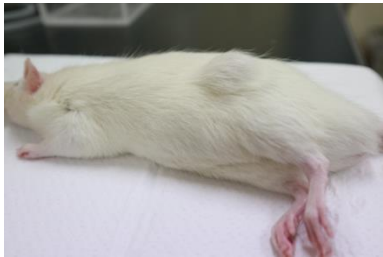
RTV	
<1.6	strong responder
1.6-2.5	moderate responder
2.5-5.5	minor responder
>5.5	Resistance

TGI%	
>70	responder
<70	non-responder

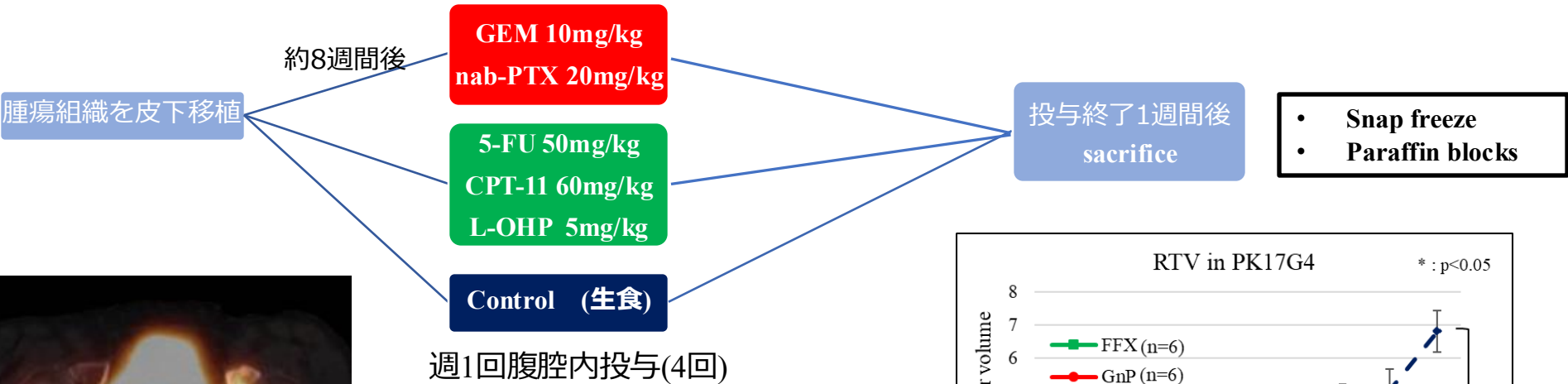
RTV(T/C)	
<0.1	strong responder
0.1-0.42	responder
0.42<	non responder

GnP療法無効例

重症免疫不全ラット
(F344・Il2rg^{emllexas})



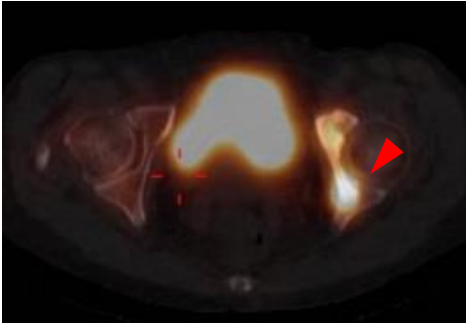
The criteria of initiation treatment; tumor size (500mm³ 以上or 腫瘍径;10mm以上)



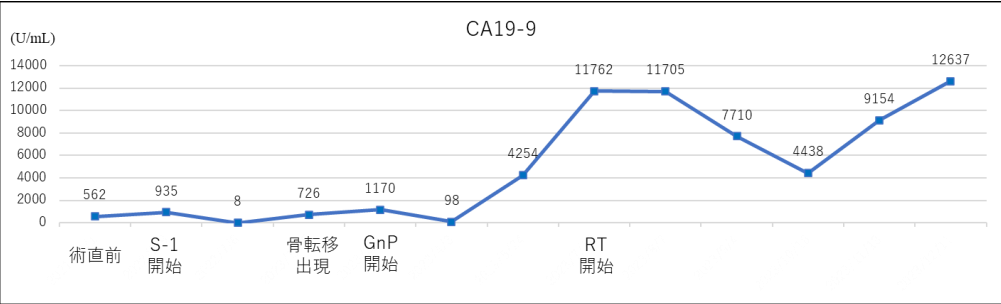
体表での腫瘍径・
体重を週2回測定



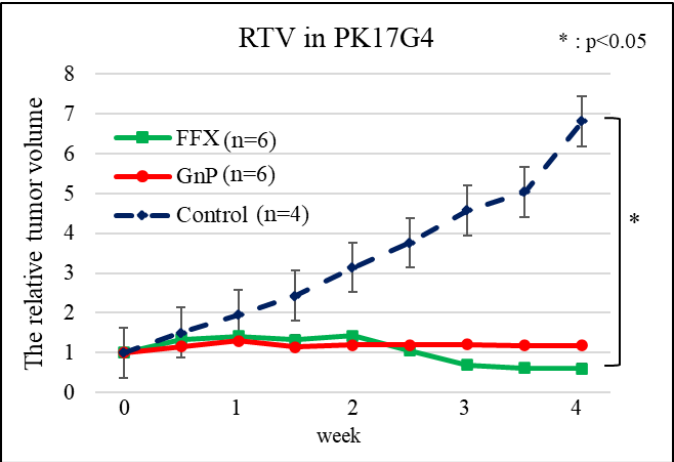
術前CT



術13ヵ月後に左骨盤骨転移出現



術前治療(-). DP施行. 術後骨転移出現しGnP療法開始
→ GnP開始するも腫瘍マーカー上昇あり
骨転移に対して放射線照射施行

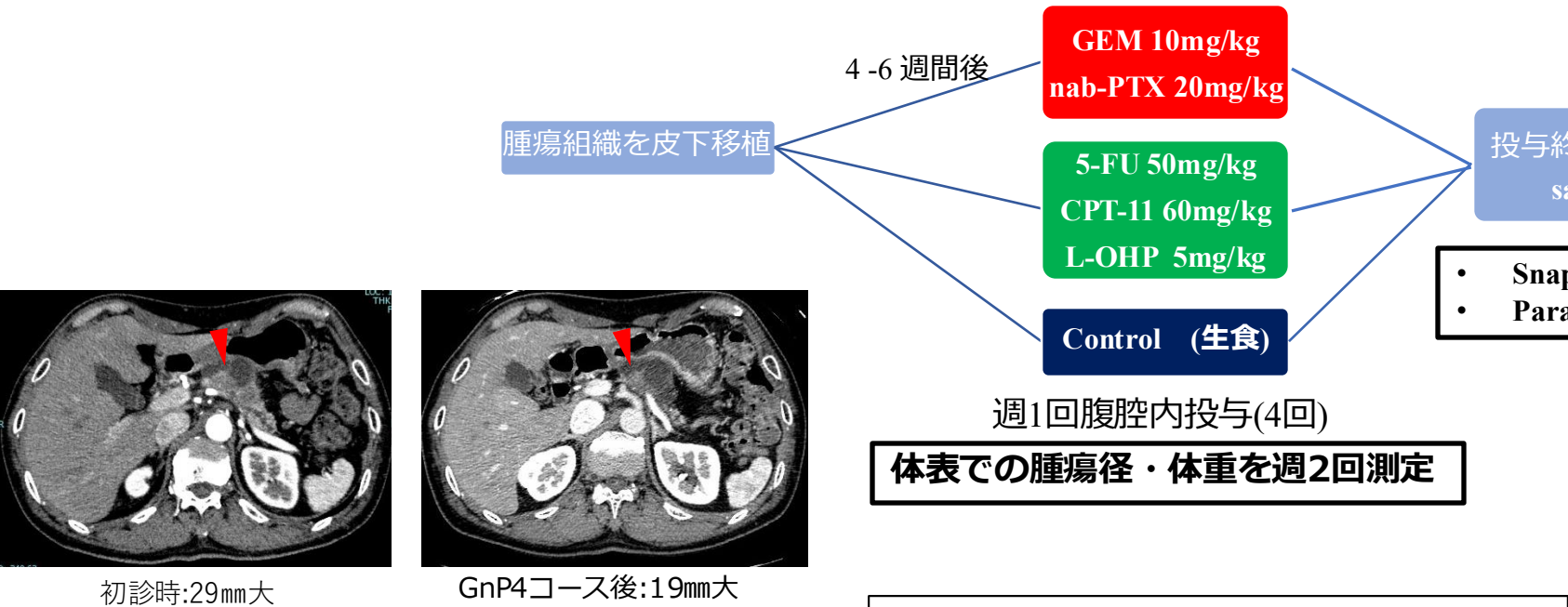


PDX17G4	RTV	RTV(T/C)	TGI%
GnP	1.1791	0.1730	53.8321
FFX	0.5983	0.0878	152.0381

GnP, FFX共に有効と予測されるがFFXの方が有効である可能性が示唆された.

GnP療法有効例

The criteria of initiation treatment; tumor size (500mm³ 以上 or 腫瘍径;10mm以上)



Control群



治療開始時



治療終了時

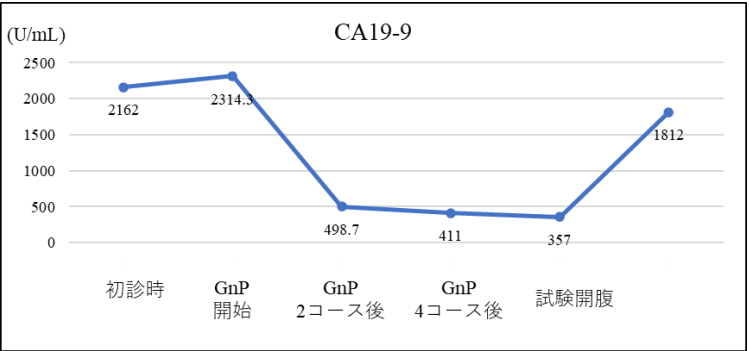
GnP群



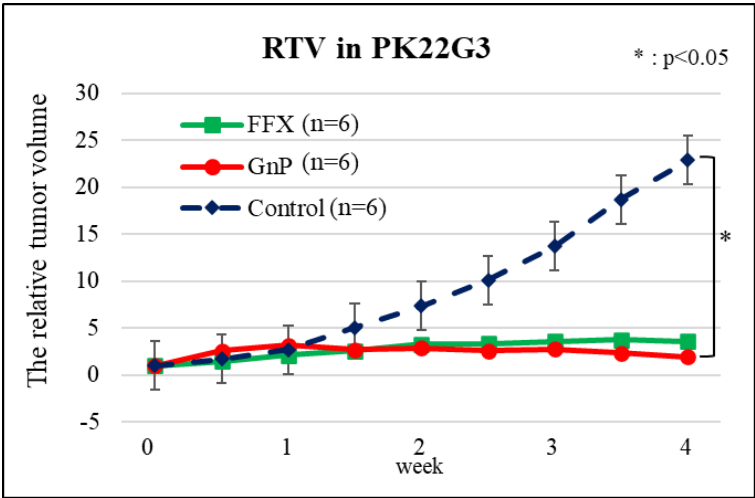
治療開始時



治療終了時



術前GnP投与により腫瘍縮小およびCA19-9値の改善を認めた
→腹膜播種(+)で試験開腹で終了. 術後GnP療法を継続.



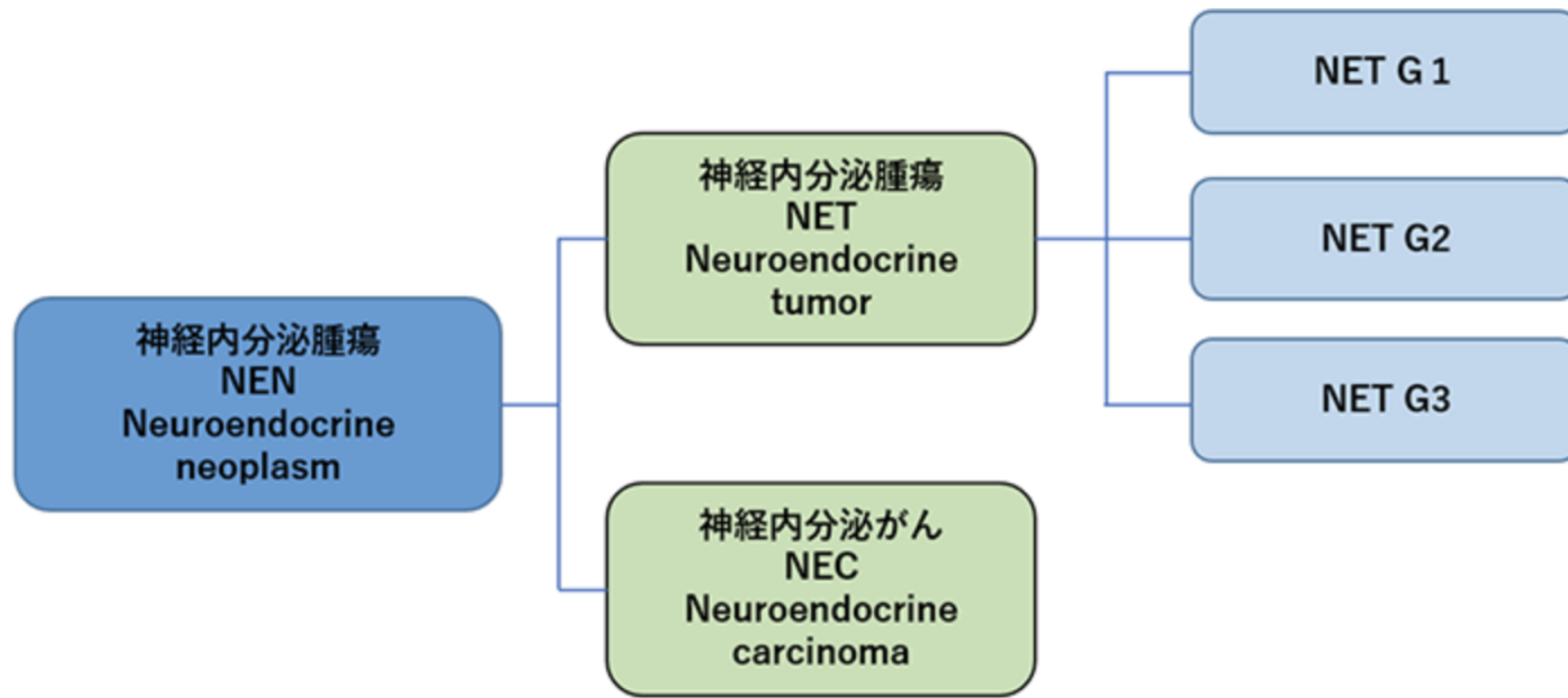
PDX22G3	RTV	RTV(T/C)	TGI%
GnP	1.9204	0.0840	96.4767
FFX	3.5479	0.1551	53.8769

GnPの方が有効である可能性が示唆された.

小括

- 膵癌の凍結組織を使用したPDXマウスモデルの樹立
- 膵癌の凍結組織を使用したPDXラットモデルの樹立
- 経カテーテル的肝動注療法の確立
- 皮下PDXラットモデルにおける膵癌多剤(単剤)併用療法の確立

神経内分泌腫瘍(NEN)の分類



日本：10万人に6人未満
化学療法はエトポシド＋シスプラチン
イリノテカン＋シスプラチンのみ

Chemotherapy for advanced poorly differentiated pancreatic neuroendocrine carcinoma

Masafumi Ikeda  Hiroyuki Okuyama, Hideaki Takahashi, Izumi Ohno, Satoshi Shimizu, Shuichi Mitsunaga, Shunsuke Kondo, Chigusa Morizane, Hideki Ueno, Takuji Okusaka

First published: 05 March 2015 | <https://doi.org/10.1002/jhbp.228> | Citations: 16

エトポシド + シスプラチン

MST 5.8-19 ヶ月

イリノテカン + シスプラチン

MST 10-14 ヶ月

Patients	No. patients	Response rate (%)	Median survival (months)	Authors, reported year
Pancreatic/gastroentero NEC (Anaplastic type)	18	67	19	Moertel 1991
Pancreatic/gastroentero NEC	41	42	15	Mitry 1999
Foregut NEC (Anaplastic type)	5	40	NA	Fjällskog 2001
Pancreatic NEC	3	67	NA	
Pancreatic and hepatobiliary NEC	21	14	5.8	Iwasa 2010
Pancreatic and hepatobiliary NEC	18	12	6.9	Yamaguchi 2012
Hepatobiliary/gastroentero NEC	129	31	12	Sorbye 2012

Patients	No. patients	Response rate (%)	Median survival (months)	Authors, reported year
Pancreatic/gastroentero NEC (including NET)	15	7	11	Kulke 2006
Pancreatic/gastroentero NEC	19	58	NA	Mani 2008
Esophageal NEC	41	83	14	Chin 2008
Extrapulmonary NEC	15	67	11.4	Jin 2011
Gastric NEC (including NET)	36	64	10	Okita 2011
Pancreatic and hepatobiliary NEC	11	39	10	Yamaguchi 2012

膵神経内分泌癌(NEC)の症例

68歳 男性

X年2月 腹痛で前医受診。超音波内視鏡下に生検し、NECと診断。
当院紹介となり、化学療法1コース施行。

X年5月 通過障害に対してバイパス術施行。腫瘍生検。

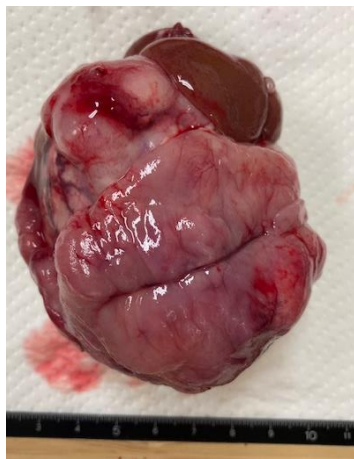
X年6月 逝去。



膵神経内分泌癌(NEC)のPDXモデルの樹立

PDX ID	原発巣	病理	腫瘍ステータス	移植日	移植場所
1	膵	NEC	新鮮	2024/5/24	ラット膵、肝、皮下

7/26 膵移植モデル



8/5 肝移植モデル



8/5 皮下移植モデル



膵神経内分泌癌の膵同所性移植モデルを樹立し、次世代ラットの膵臓に継代移植した
(膵は膵、肝は肝、皮下は皮下に継代移植)

原発巣とPDX組織との組織相同性

原発巣

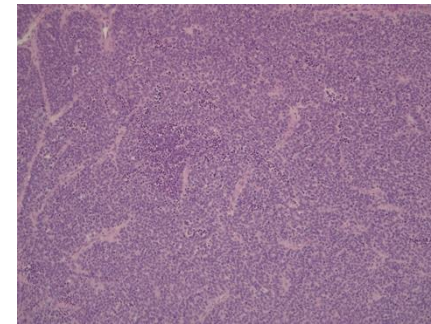
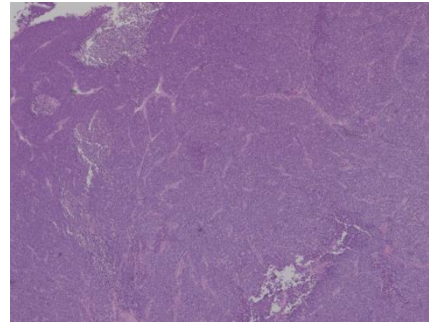
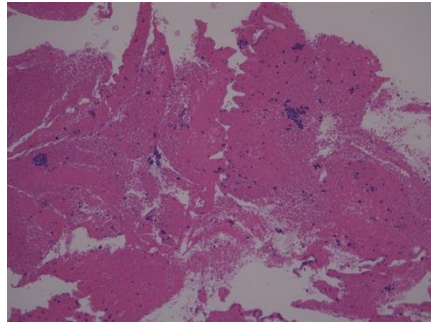
x 40

同所性PDX 第2世代

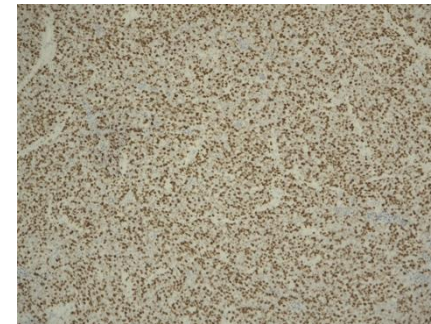
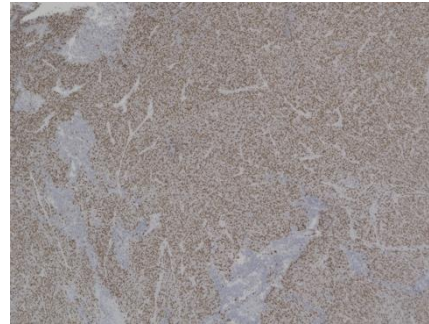
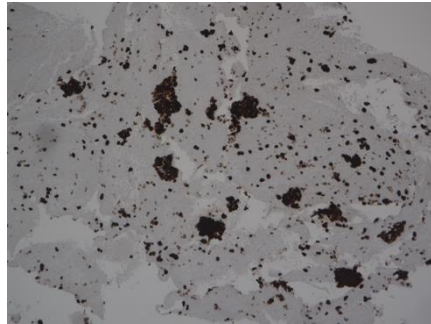
x 40

x 200

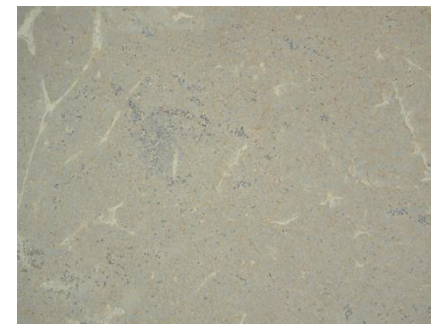
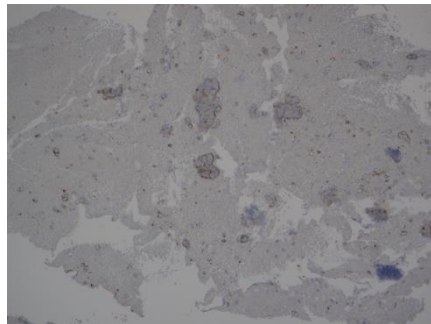
H & E



Ki-67



Synaptophysin



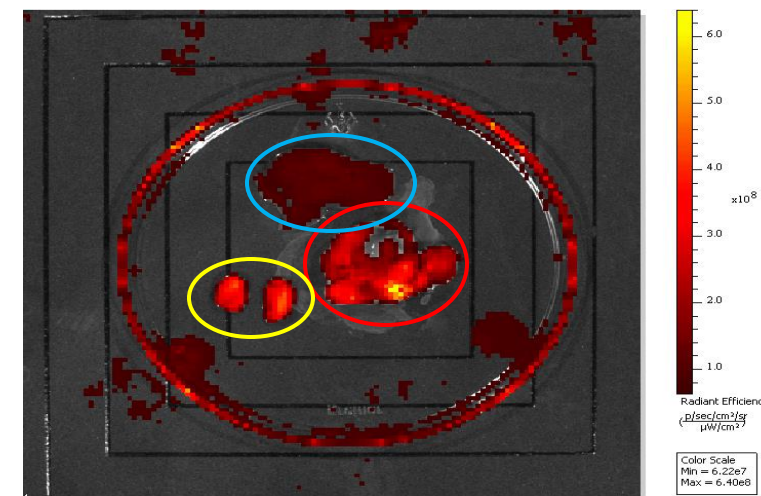
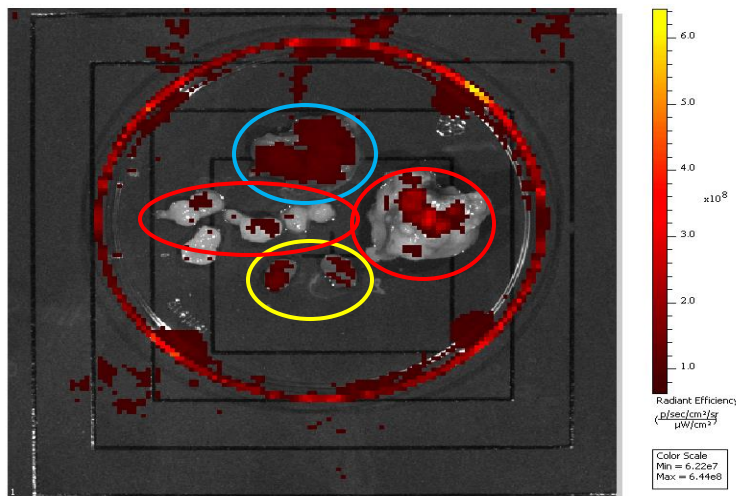
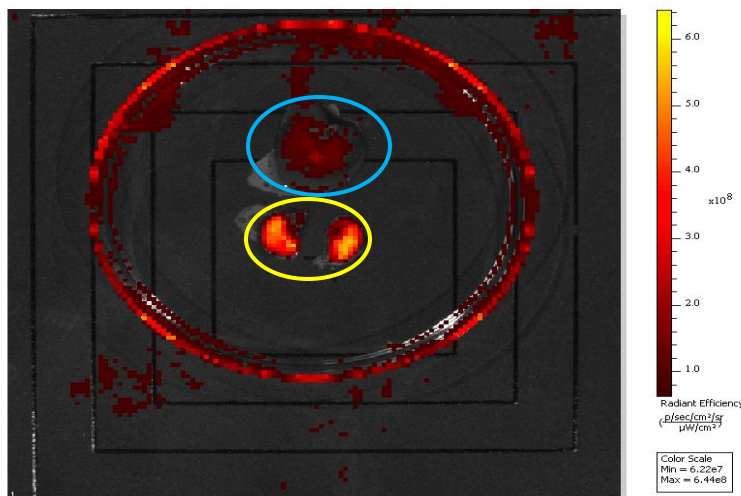
原発巣はクロモグラニン陰性、シナプトフィジン陽性、CD56陽性、Ki-67 100%

NECマウスモデルでのLGの取り込み

非担癌マウス
LG 投与 20min

担癌マウス
LG 投与なし

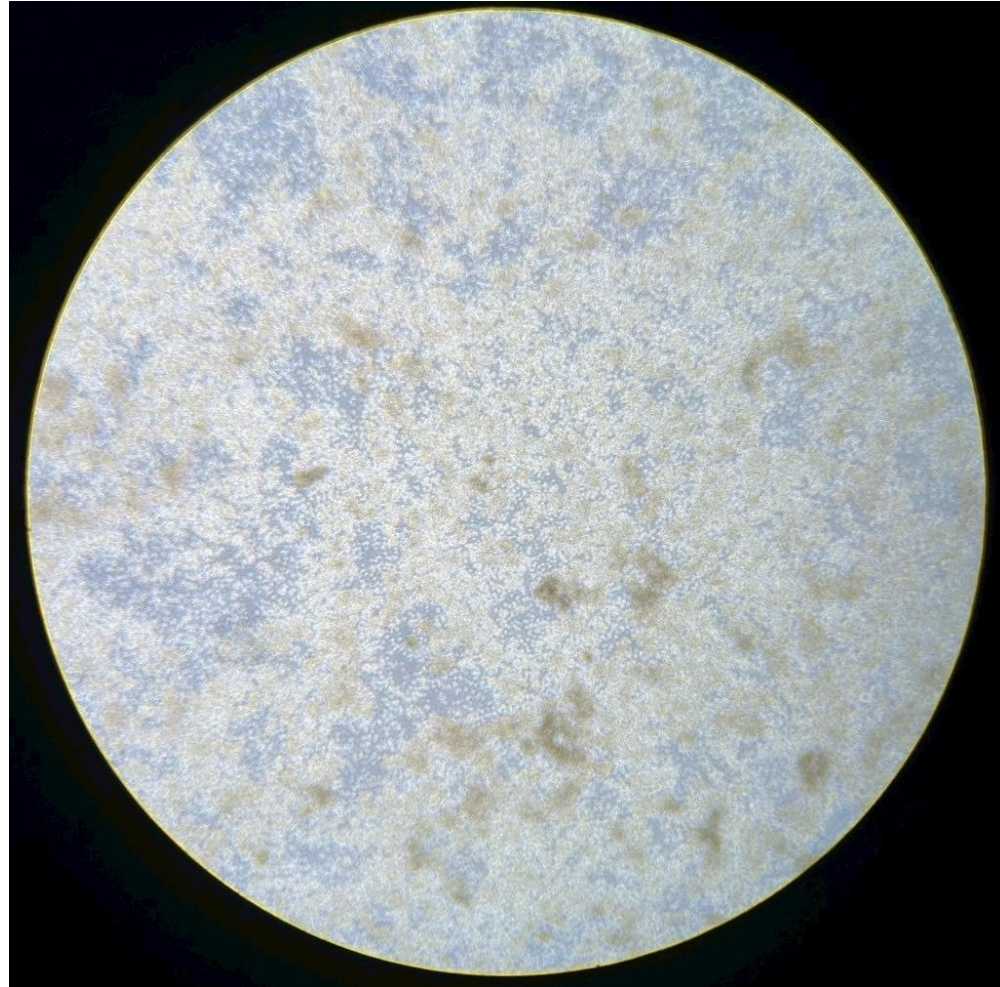
担癌マウス
LG 投与 20min



○腫瘍 ○腎臓 ○肝臓

1.2mM 100ulの2-NBDLGをマウス尾静脈から注射、
20分(+数分)後に、sacrificeし臓器を摘出
Ex480nm, Em520nm

PDC(patient-derived cell line)の樹立



当科PDXプロジェクトの今後の予定

- NECのCell lineでのLGの取り込み確認 (in vitro)
- NECマウスモデルでLGの取り込みを確認した腫瘍でのVDAC1の発現確認、spatial analysis
- NECマウスモデルでのCLGの腫瘍縮小効果の有無

大阪公立大学大学院 肝胆脾外科学



- 教授: 石沢武彰
- 准教授: 木村健二郎
- 講師: 新川寛二、西尾康平、木下正彦
- 病院講師: 田内潤、西村貞徳、栗原重明、田中涼太
- 大学院生: 中西紘一、八田康佑、安昌起、安田拓斗、井上大輔
- 国内留学: がん研有明、虎の門、大阪医大、兵庫医大