

Fukushima patient derived tumor xenograft (F-PDX[®])のご紹介

■患者由来がんマウスモデル（F-PDX[®]）

- PDXとは
- F-PDXの特長
- F-PDX用いたin vivo抗がん剤の評価
- F-PDX用いたin vitro抗がん剤の評価

F-PDX: Fukushima Patient Derived Tumor Xenograft

福島県立医科大学 医療-産業TRセンターにおいて樹立したPDXモデル由来の腫瘍細胞・組織

※ 福島PDX/F-PDXは登録商標

F-PDXの特徴

- 患者腫瘍の一部を免疫不全マウスに移植・継代して樹立
- 患者のインフォームド・コンセントを取得済み
- 移植元腫瘍の病理組織や遺伝子発現の特徴を維持
- 多様ながん種を樹立
- ゲノム解析データ、移植試験データ、臨床情報などを基に選択可能
- ヒト感染症検査により陰性を確認済み
- **凍結腫瘍組織** として提供

目的に合わせた**加工・処理**が可能

F-PDX

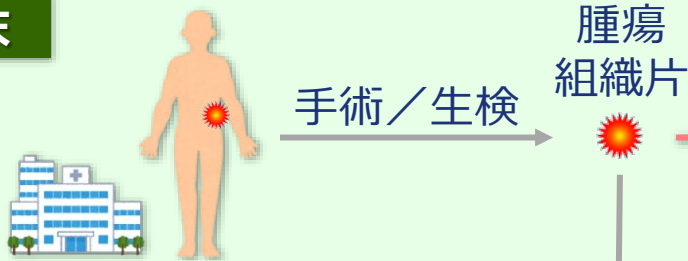


液体窒素
で保管

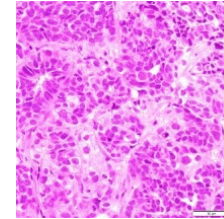


PDXモデルの作製方法 固形腫瘍

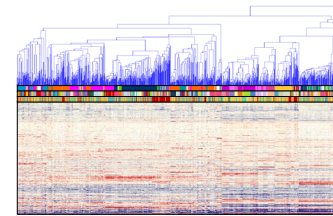
臨床



解析

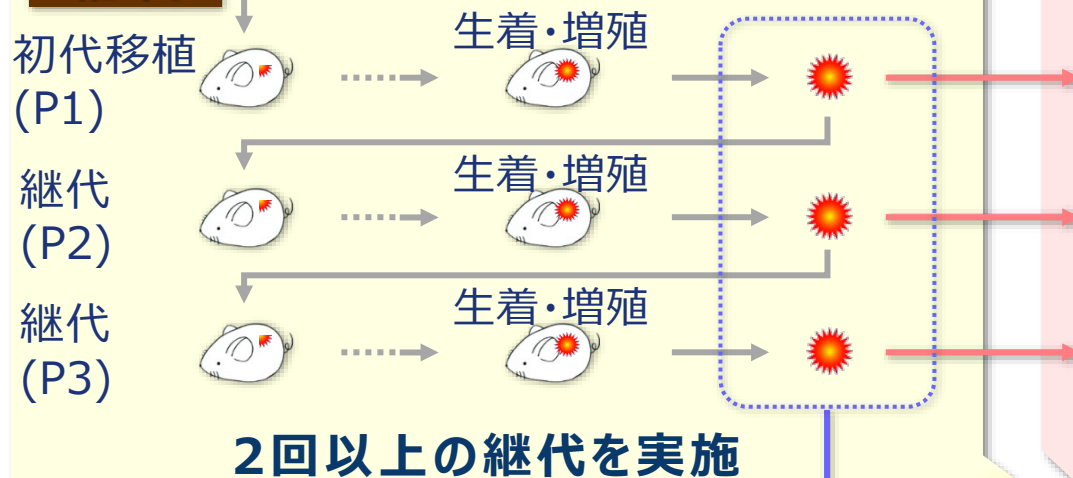


病理組織学的解析

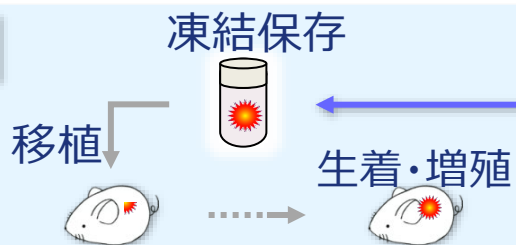


遺伝子発現プロファイルによるクラスタ分析
元の腫瘍組織の特徴を保持

継代



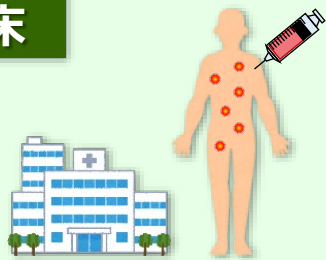
保存



F-PDX

PDXモデルの作製方法 造血器腫瘍

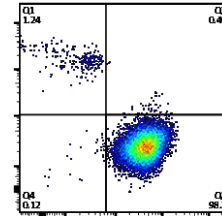
臨床



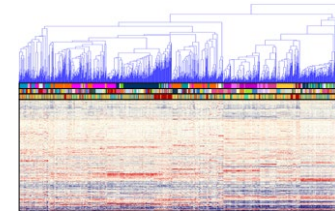
骨髓検査



解析



フローサイトメトリーによる細胞表面抗原解析



遺伝子発現プロファイルによるクラスタ分析
元の腫瘍細胞の特徴を保持

継代

初代移植
(P1)



生着・増殖



継代
(P2)



生着・増殖



1回以上の継代を実施

保存

凍結保存



移植



生着・増殖



凍結保存細胞からの生着を確認

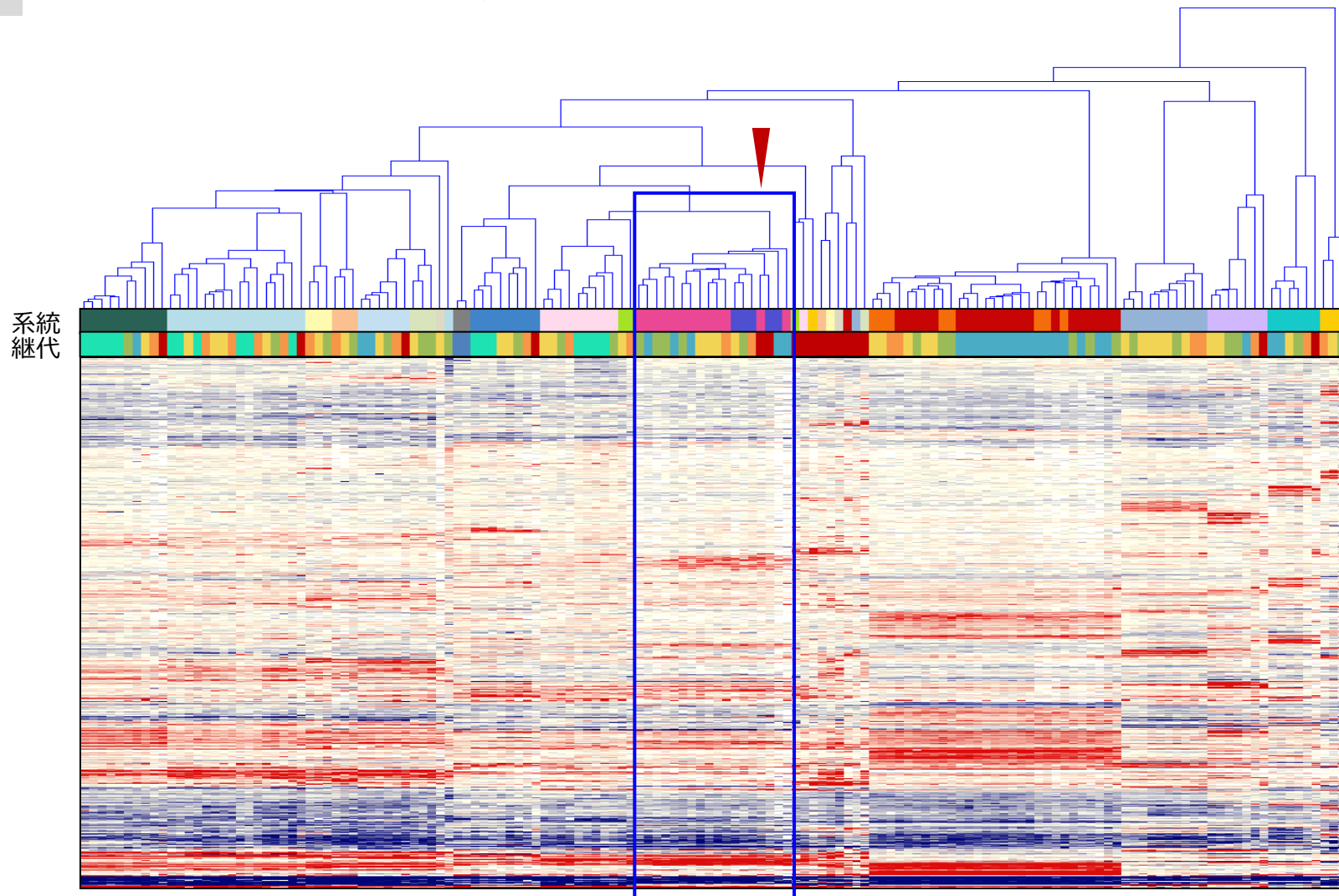
F-PDX

F-PDXモデルの継代による遺伝子発現変化

遺伝子発現プロファイルを用いたクラスタ解析

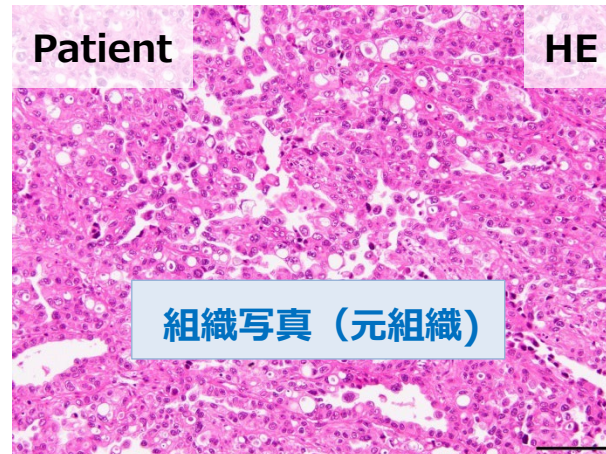
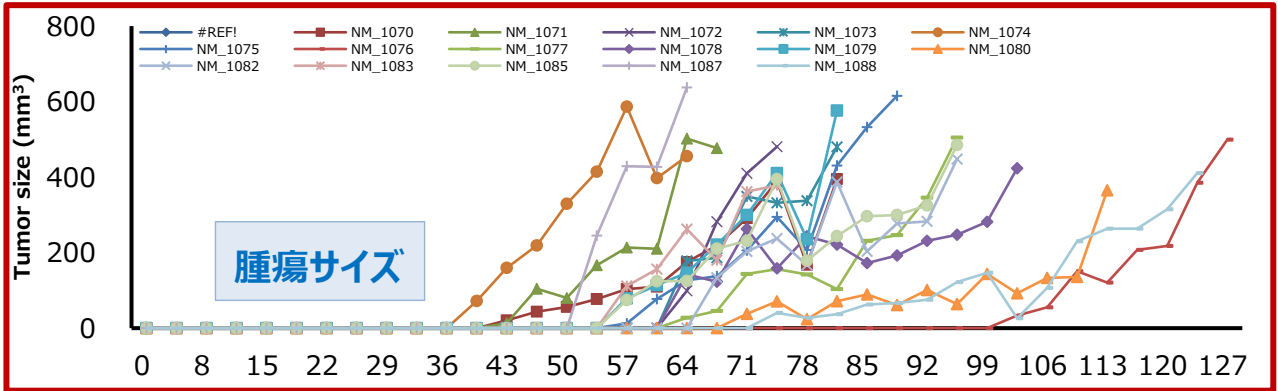
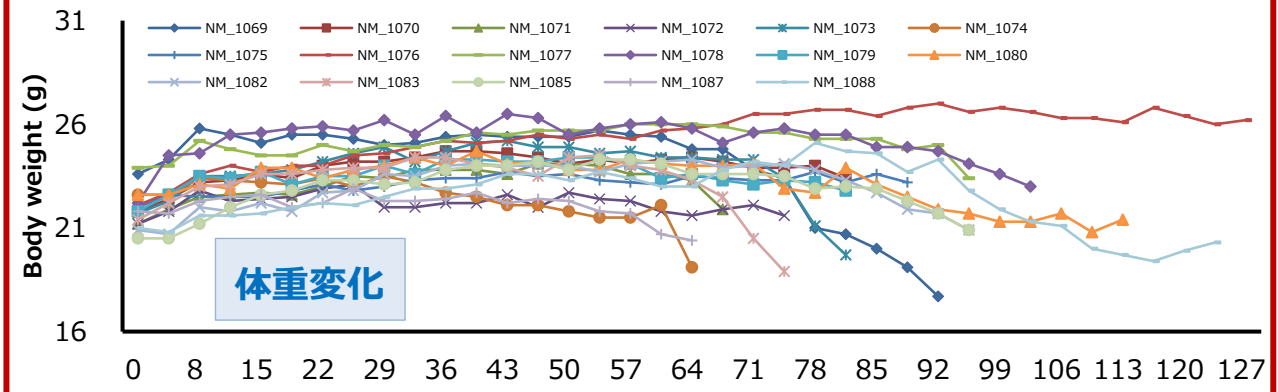
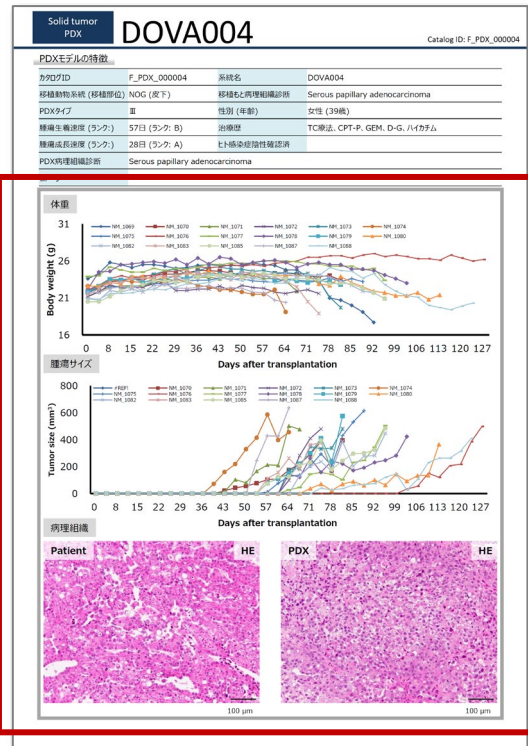
継代 ■ もとの腫瘍 ■ 1代目 ■ 2代目 ■ 3代目 ■ 4代目 ■ 5代目 ■ 6代目 ■ 多数匹同時移植

系統 * 同色 = もとのがん組織が同じ ▼ もとの腫瘍の位置（卵巣がん18症例に由来するサンプルを使用）

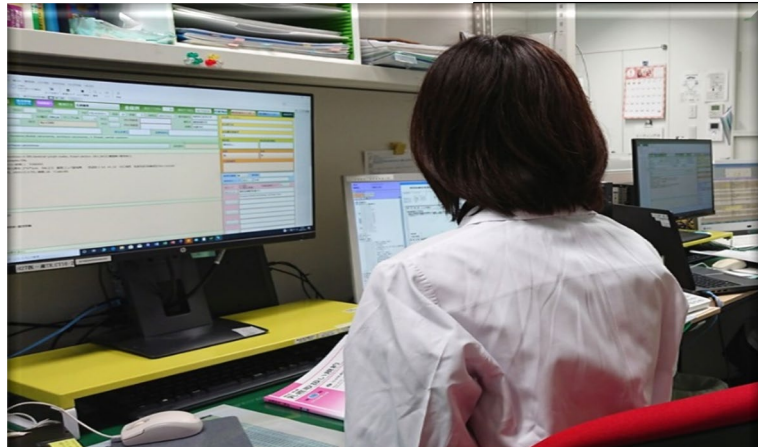


基本情報

F-PDXモデル 作製過程のデータ



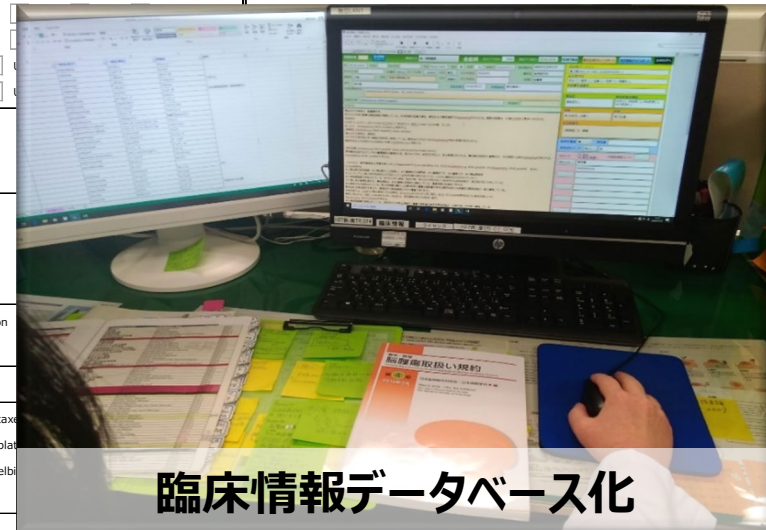
Clinical data of F-PDX



電子カルテから臨床情報を収集

Lung tumor			
74	Sampling site	Lung	Metastasis ☒ Yes ☐ No
In situ epithelial tumor L2 Adenocarcinoma L2.1 ☐ Squamous cell carcinoma L2.2 ☐ Adenosquamous cell carcinoma L2.3 Small cell carcinoma L2.4 ☐ Small cell carcinoma L2.5 Neuroendocrine tumor L2.6 ☐ Carcinoid tumor L2.6.1 ☐ Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) L2.6 Sarcomatous epithelial tumor L2.7 Mesenchymal tumor L3 Sarcoma L3.1 ☐ Spindle cell carcinoma L3.2 ☐ Giant cell carcinoma L3.3 Pulmonary blastoma L3.4 ☐ Pulmonary blastoma L3.5 Malignant mesothelioma L4 ☐ Adenomatoid tumor L4.1 ☐ Malignant mesothelioma L4.2 Other () L5			
		Size	28×22 mm
pT1a ☒	pT1b ☐	pT2a ☐	pT2b ☐ pT3 ☐ pT4
pN0 ☐	pN1 ☐	pN2 ☒	pN3 ☐
pM0 ☐	pM1 ☐	(pM1a ☐ pM1b ☐)	
IIA ☐ IB ☐ IIA ☐ IIB ☒ IIIA ☐ IIIB ☐			

Pathology & Surgery findings	Differentiation ☒ G1 ☐ G2 ☐ G3 ☐ G4 ☐ GX	
	Lymphatic invasion ☐ Yes ☒ No ☐ Unknown	Vascular invasion ☐ Yes ☒ No ☐ Unknown
	Lymph node metastasis ☒ Yes ☐ No ☐ Unknown	Bronchorrhaphy ☐ Yes ☒ No ☐ Unknown
	Pleural seeding ☐ Yes ☒ No ☐ Unknown	Pleural effusion ☐ Yes ☒ No ☐ Unknown
	Pulmonary artery ☐ Yes ☐ No ☒ Unknown	Washing cytology ☐ Yes ☒ No ☐ Unknown
Immunohistochemical staining	Pleural plaque ☒ Yes ☐ No ☐ Unknown	Pulmonary vein ☐ Yes ☒ No ☐ Unknown
	Pleural invasion ☒ pI0 ☐ pI1 ☐ pI2 ☐ pI3 ☐ pI4	
	Intrapulmonary metastasis ☒ pm0 ☐ pm1 ☐ pm2 ☐ pm3 ☐ pm4	
Genetic diagnosis	MIB1 ☐ Yes ☐ No ☒ Not yet	TTF-1 ☐ Yes ☐ No
	Napsin ☐ Yes ☐ No ☒ Not yet	ER ☐ Yes ☐ No
	PgR ☐ Yes ☐ No ☒ Not yet	
Medical history	EGFR ☐ Exon19 del ☐ G719X ☐ S768I ☐ L858R ☐ L861Q	
	☐ Exon20 int ☒ T790M ☐ Other ()	
	☐ wild type ☐ Not yet	
Radiation therapy	ALK ☐ Yes ☐ No ☒ Not yet	PD-L1 ☐ Yes ☐ No
	☒ Diabetes ☒ Coronary artery disease ☐ Hypertonia ☐ Cerebral infarction	
Chemotherapy	☐ Other ()	
	☐ Amrubicin ☐ Bevacizumab ☐ Carboplatin ☐ Cisplatin ☐ Docetaxel	
	☐ Etoposide ☐ Gefitinib ☐ Gemcitabine ☐ Irinotecan ☐ Nedaplatin	
Smoking	☐ Paclitaxel ☐ Pemetrexed ☐ Tegafur-Gimeracil-Oteracil ☐ Vinorelbine	
	☐ Other ()	
Drinking	☐ Yes (present) ☒ Yes (past) ☐ No	
Notes	☒ Yes (practice) ☐ Yes (opportunity) ☐ No	



臨床情報データベース化

F-PDX[®]一覧 (2025年9月時点)

造血器腫瘍系

がん種	系統名	系統数
リンパ性白血病	DLEU	57
骨髄性白血病	DLEU	15
多発性骨髄腫	DLEU	1
その他	DLEU	3
合計		76

固形腫瘍系

がん種	系統名	系統数	がん種	系統名	系統数
脳腫瘍	DMEN, DGLI	9	精巣腫瘍	DTES	1
喉頭がん	DLAR	1	乳がん	DMAM	2
肺がん	DLUN	21	子宮頸がん	DCER	22
食道がん	DESO	1	子宮体がん	DEME	45
胃がん	DGAS	2	卵巣がん	DOVA	26
大腸がん	DCOL	16	卵管がん	DFTC	2
肛門管がん	DANA	1	腹膜がん	DPER	4
胆管がん	DBIL	2	中皮腫	DMES	2
胆嚢がん	DGBC	2	絨毛がん	DCHO	1
膵がん	DPAN	6	肉腫	DSAR	21
腎がん	DKID	4	悪性黒色腫	DMEL	7

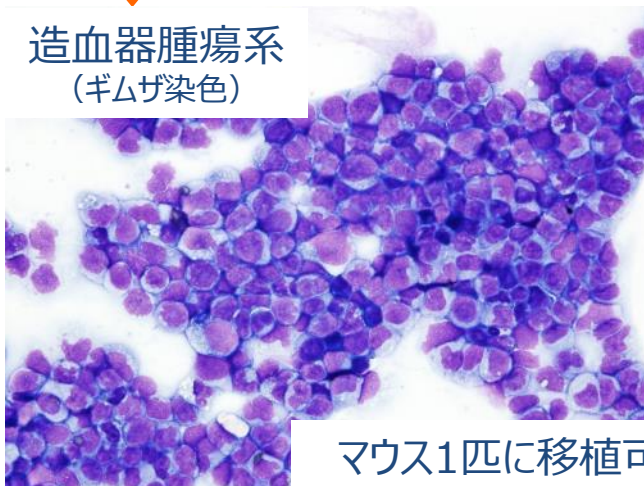
合計 198※

※ F-PDO[®]由来の 41 系統を含む



解凍

造血器腫瘍系
(ギムザ染色)



固形腫瘍系



マウス1匹に移植可能な腫瘍量

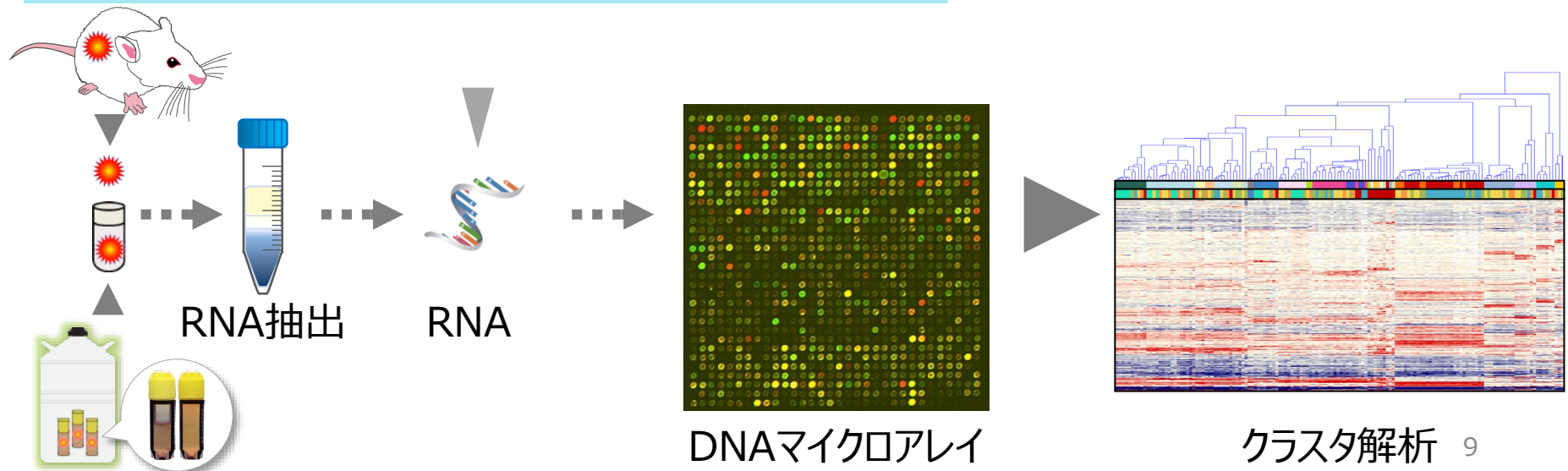
274系統
を樹立

標的分子の確認

次世代シーケンサによるゲノム解析

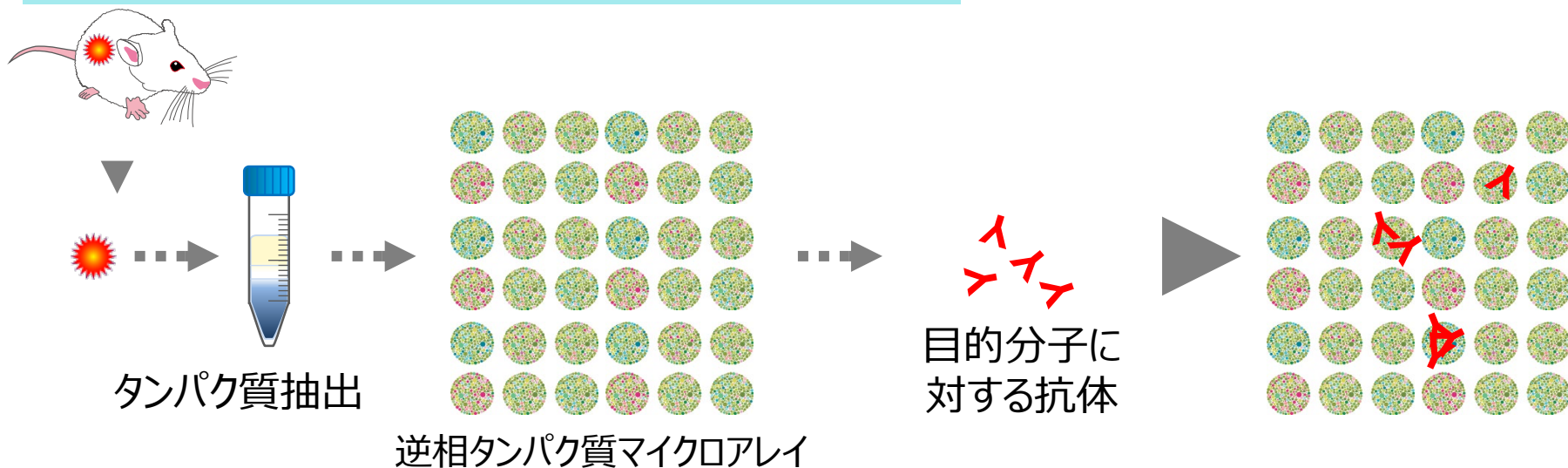


独自開発のDNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析

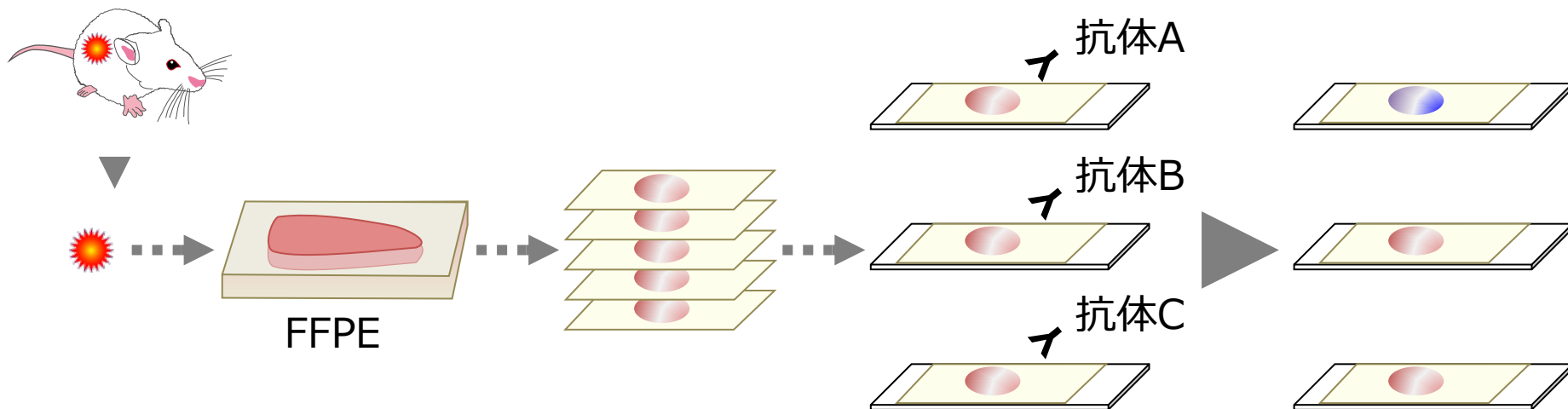


標的分子の確認

逆相タンパクマイクロアレイによる標的タンパク質への発現確認

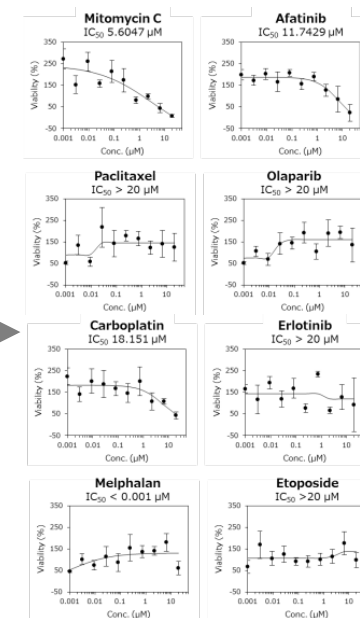
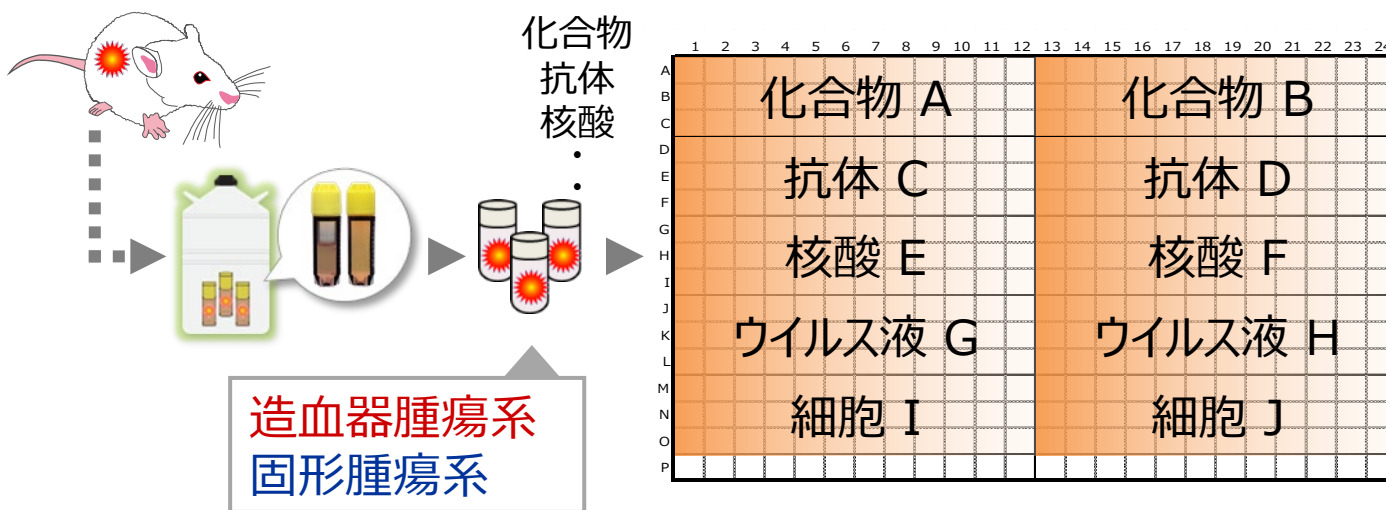


F-PDX由来FFPEによる標的タンパク質の発現確認

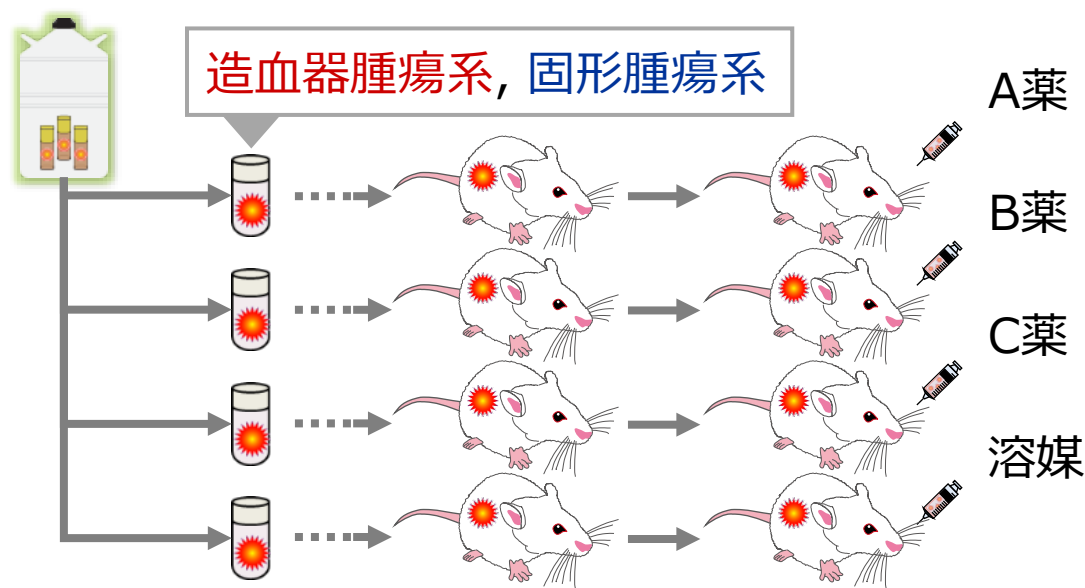


F-PDXを用いた薬効評価

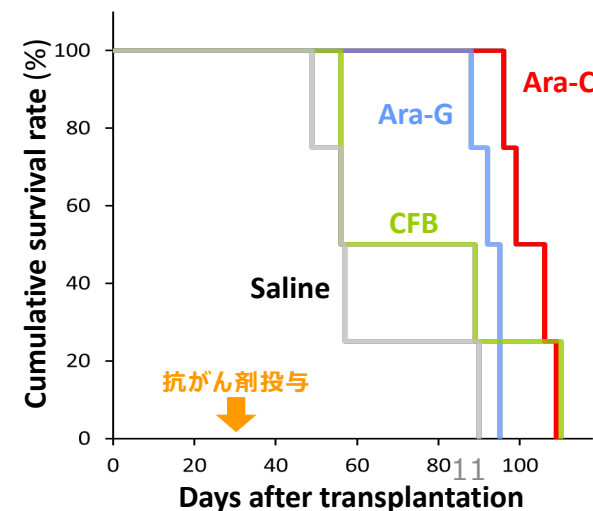
F-PDX由来細胞を用いた*in vitro*による薬効評価試験



F-PDXマウスによる薬効評価試験



移植後の生存曲線

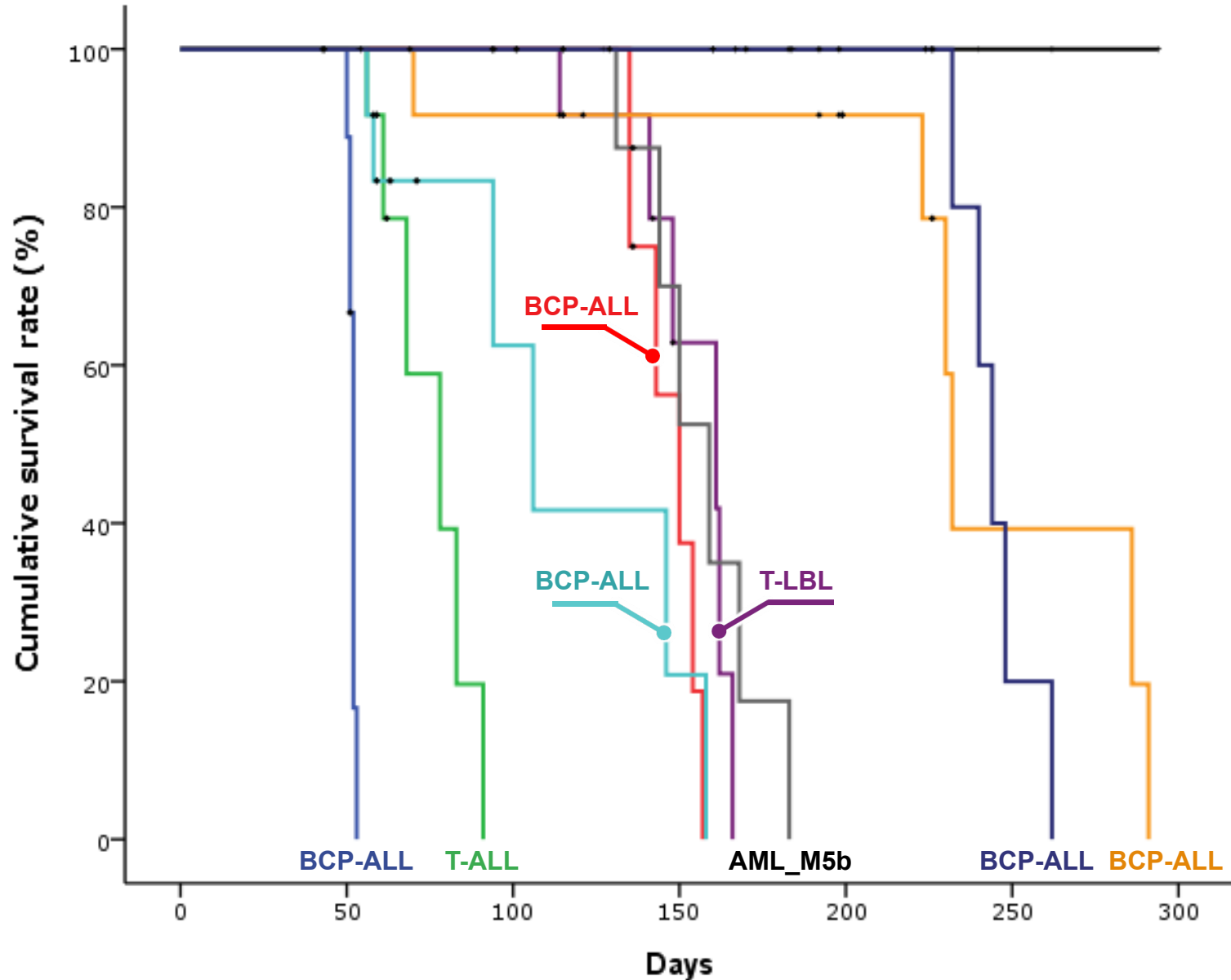


薬効評価 *in vivo*

薬効評価の例

事例	F-PDX系統名	病理組織所見	抗がん剤または治療法	投与濃度	投与経路	投与回数	観察指標
1	DOVA004	Serous papillary adenocarcinoma	パクリタキセル（PTX）	27 mg/kg	腹腔	7日毎に1回投与 計3回	腫瘍体積
			カルボプラチン（CBDCA）	50 mg/kg	尾静脈		
			TC療法（TC）	PTX: 27mg/kg CBDCA: 50 mg/kg	腹腔 尾静脈		
2	DCER008	Squamous cell carcinoma, keratinizing type	パクリタキセル（PTX）	27 mg/kg	腹腔	7日毎に1回投与 計3回	腫瘍体積
			カルボプラチン（CBDCA）	50 mg/kg	尾静脈		
			TC療法（TC）	PTX: 27mg/kg CBDCA: 50 mg/kg	腹腔 尾静脈		
3	DLEU002	BCP-ALL	シタラビン（Ara-C）	40 mg/kg	腹腔	5日間連続投与	生存期間
			クロファラビン（CFB）	17 mg/kg	腹腔		
			ネララビン（Ara-G）	100 mg/kg	腹腔		
4	DLEU006	T-ALL	シタラビン（Ara-C）	40 mg/kg	腹腔	5日間連続投与	生存期間
			クロファラビン（CFB）	17 mg/kg	腹腔		
			ネララビン（Ara-G）	100 mg/kg	腹腔		
5	DLEU013	MM	メルファラン（L-PAM）	2 mg/kg	経口	14日間連続投与	生存期間
			レナリドミド （Lenalidomide）	5 mg/kg or 10 mg/kg	経口		

造血器腫瘍モデルの生存期間



白血病死するまでの生存期間を知ることが重要

前駆B細胞急性リンパ性白血病モデルを用いた薬効評価試験

薬効評価試験

投与開始時期: 生着確認後

抗がん剤: シタラビン、クロファラビン、ネララビン

評価: 生存期間



結果

シタラビン、クロファラビンの投与:

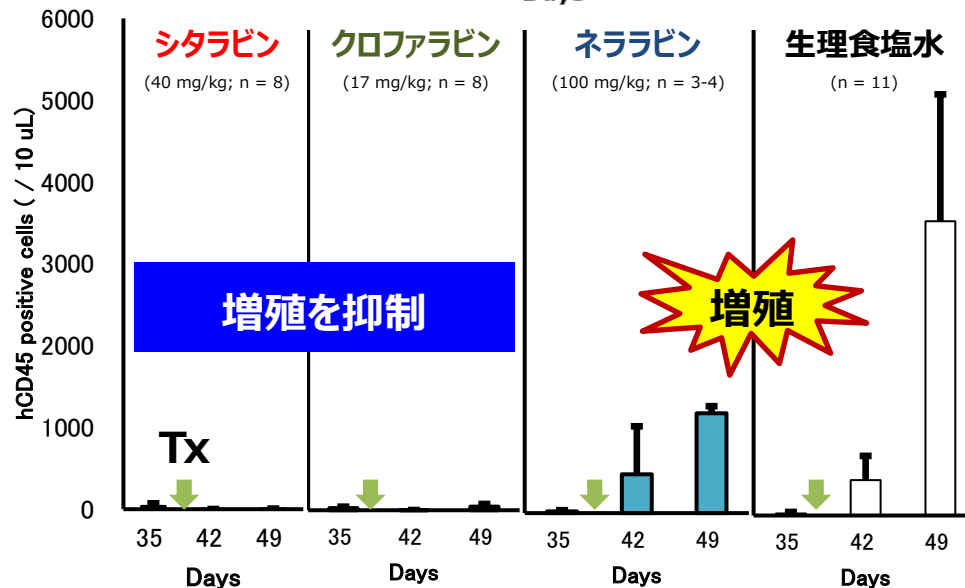
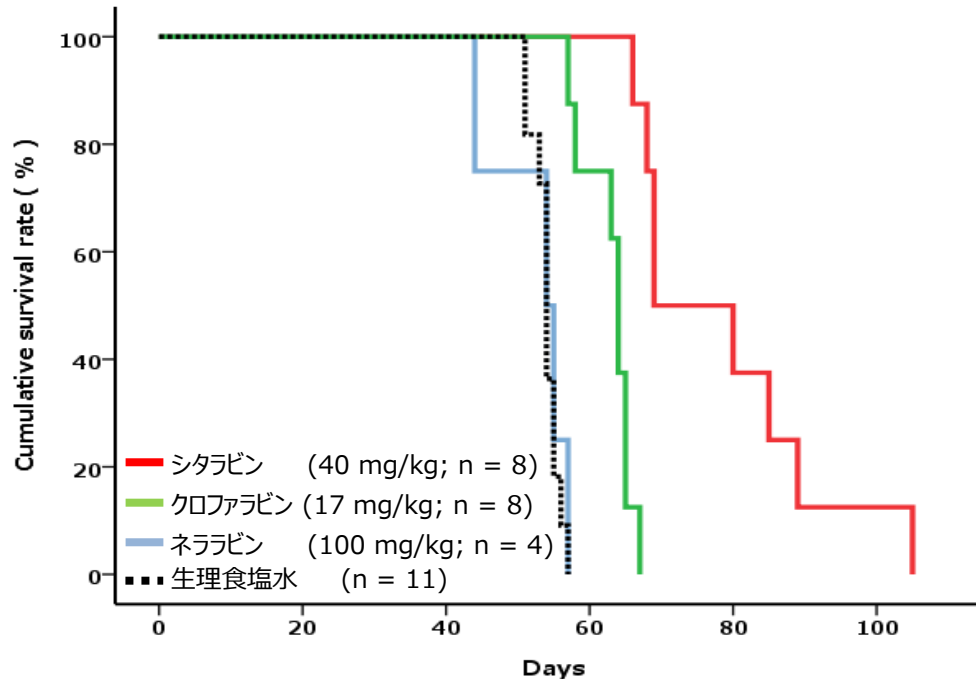
➡ 生存期間が**延長する**

T細胞に効果のあるネララビンの投与:

➡ 生存期間が**延長しない**



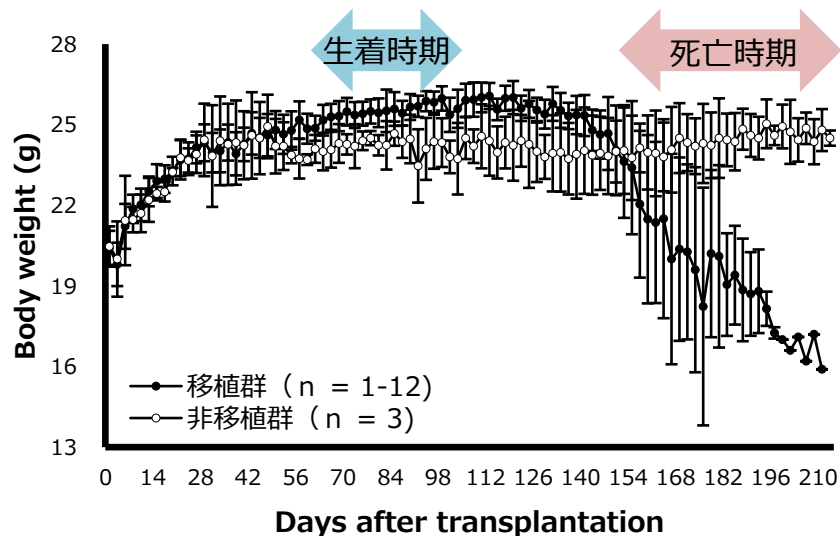
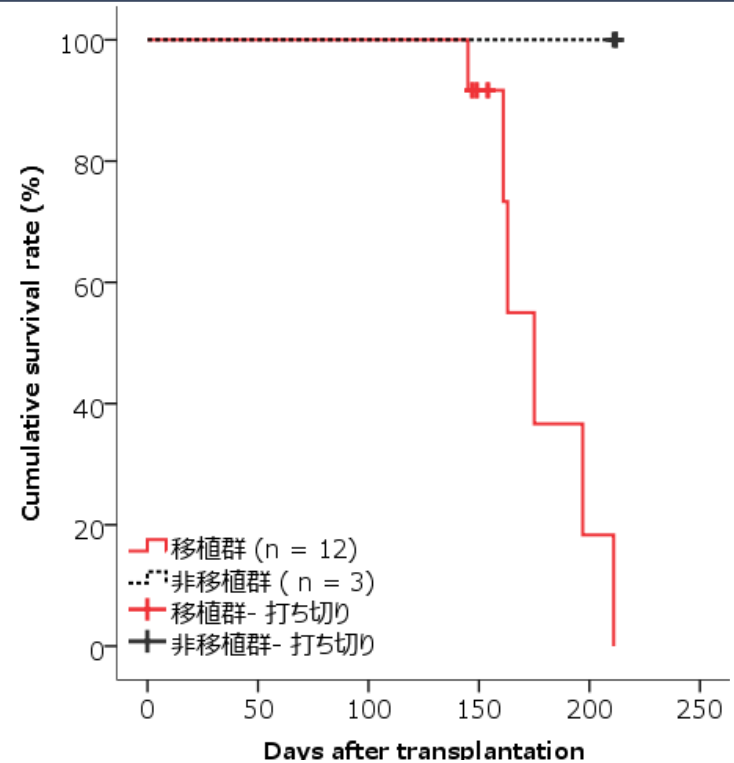
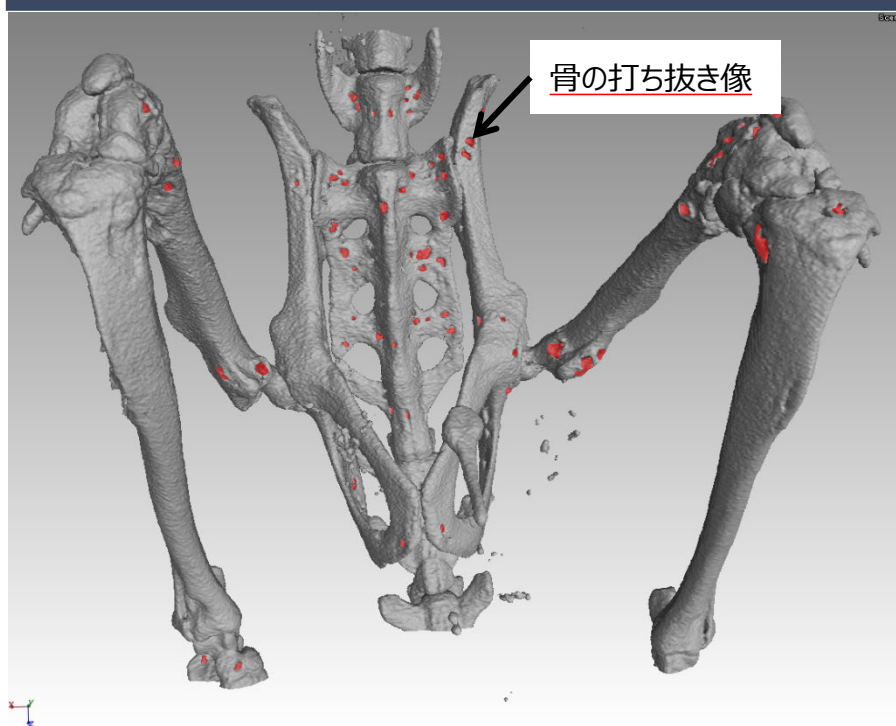
抗がん剤薬効を生存期間で比較可能



平均値±標準偏差

多発性骨髄腫モデル

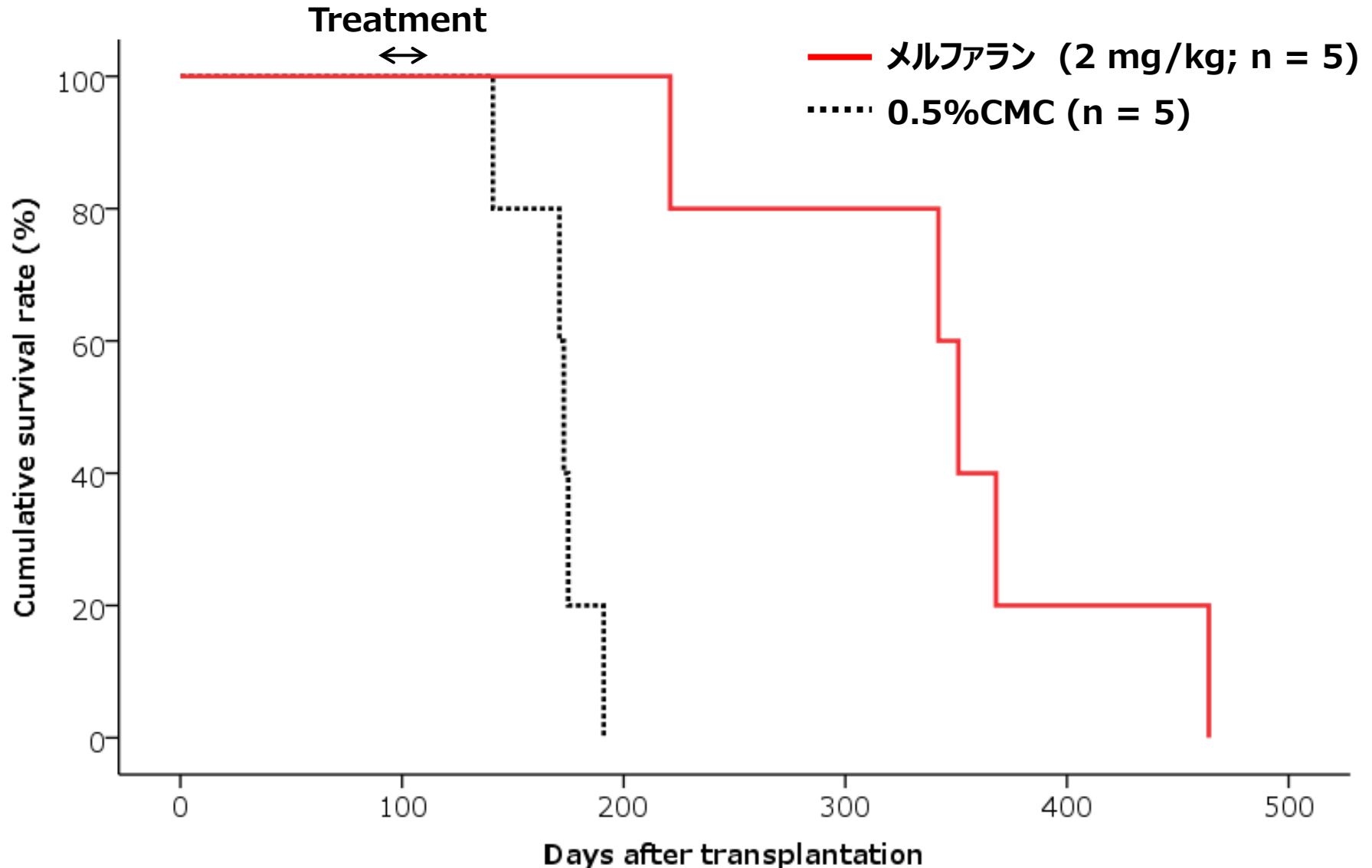
YD101217.2
MK101317-1.14
MK101517-1.13



- 移植: NOGマウス12匹
- 生着率: 100 %
- 体重変化: 移植後56日目以降一時増加
移植後145日目以降減少
- MM死: 移植後145日目から211日目の間で確認
- 骨の打ち抜き像: 死亡個体の3DマイクロCT画像で確認

多発性骨髄腫モデルの薬効評価

多発性骨髄腫モデルに対するメルファラン投与による生存率曲線

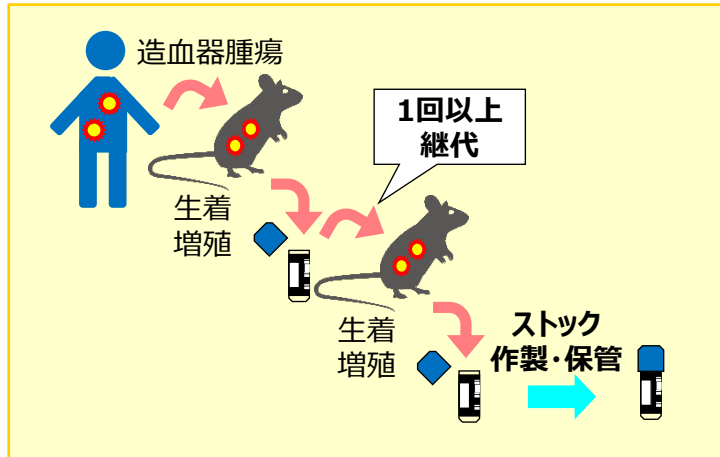


薬効評価 *in vitro*

F-PDX(固形腫瘍)を用いた*in vitro*評価

◆F-PDXで作製した患者由来固形腫瘍細胞を*in vitro*評価で使用

F-PDXの樹立 *in vivo*

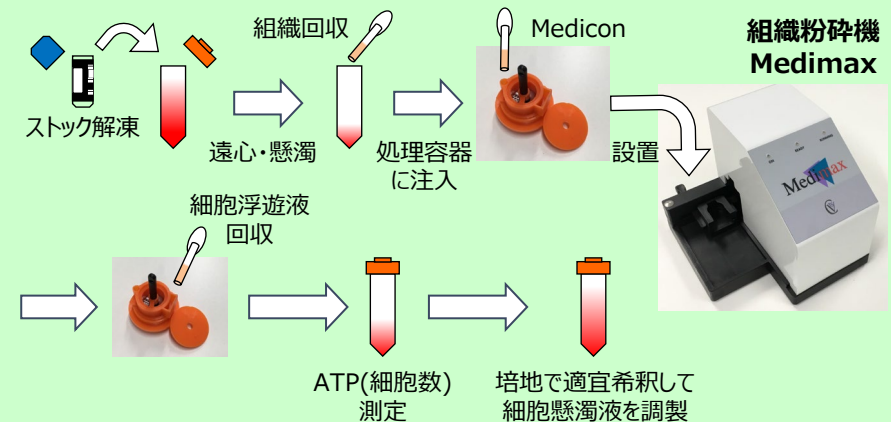


細胞: 卵巣がんおよび肺がん由来細胞
被験物質: 抗がん剤 8種
 (公比3, 20 μ Mから10濃度, $n = 3$)

評価開始から解析まで
1週間以内に行うことが可能

評価手順 *in vitro*

作製したフリーズストックを用いて*in vitro*で評価



384ウェルスフェロイドプレートに播種

播種24 h後

抗がん剤処理 (0.1% DMSO)

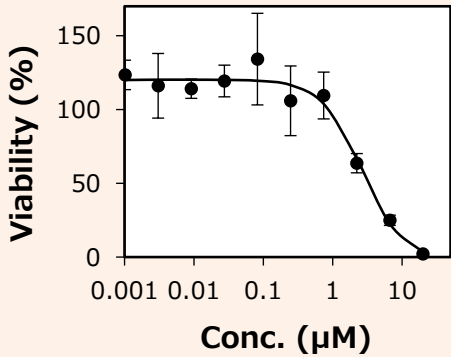
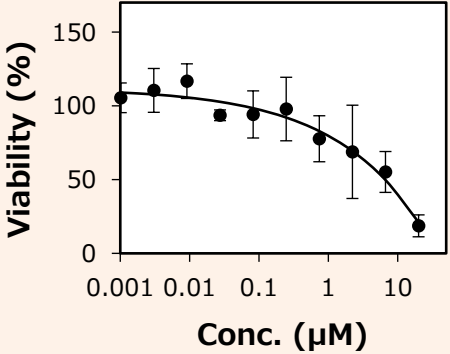
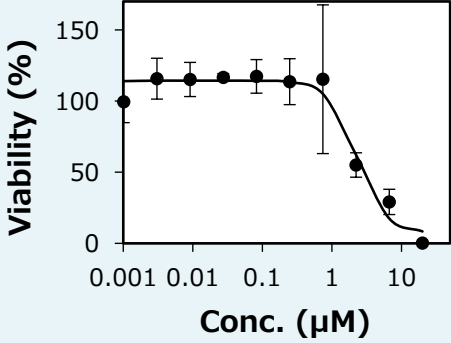
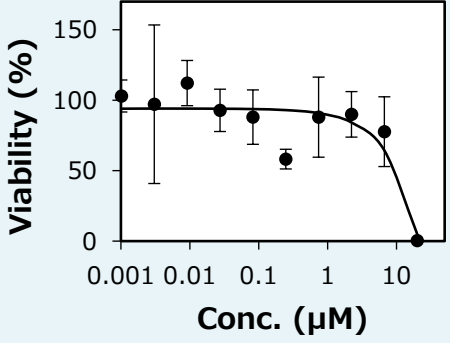
抗がん剤処理 72 h後

発光値 (ATP量: 生細胞数) 測定

データ解析

50%阻害濃度 (IC_{50}) 算出

F-PDX(固形腫瘍)を用いた*in vitro*評価

	卵巣がん由来細胞	肺がん由来細胞
	F-PDX	F-PDX
処理時間	72 h	72 h
Mitomycin C	IC₅₀ 3.23 μM 	IC₅₀ 6.58 μM 
Afatinib	IC₅₀ 2.76 μM 	IC₅₀ 9.89 μM 

F-PDXの抗がん剤に対する感受性を検出

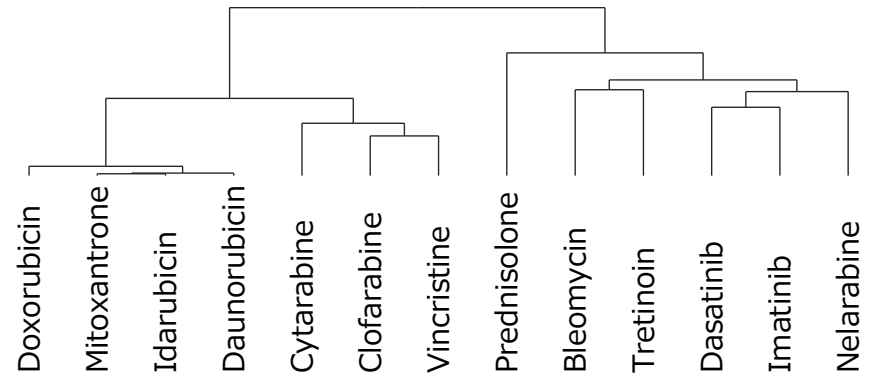
F-PDXモデルとがん細胞株のin vitro評価 クラスタ解析

■ F-PDX
 ■ Cancer cell line

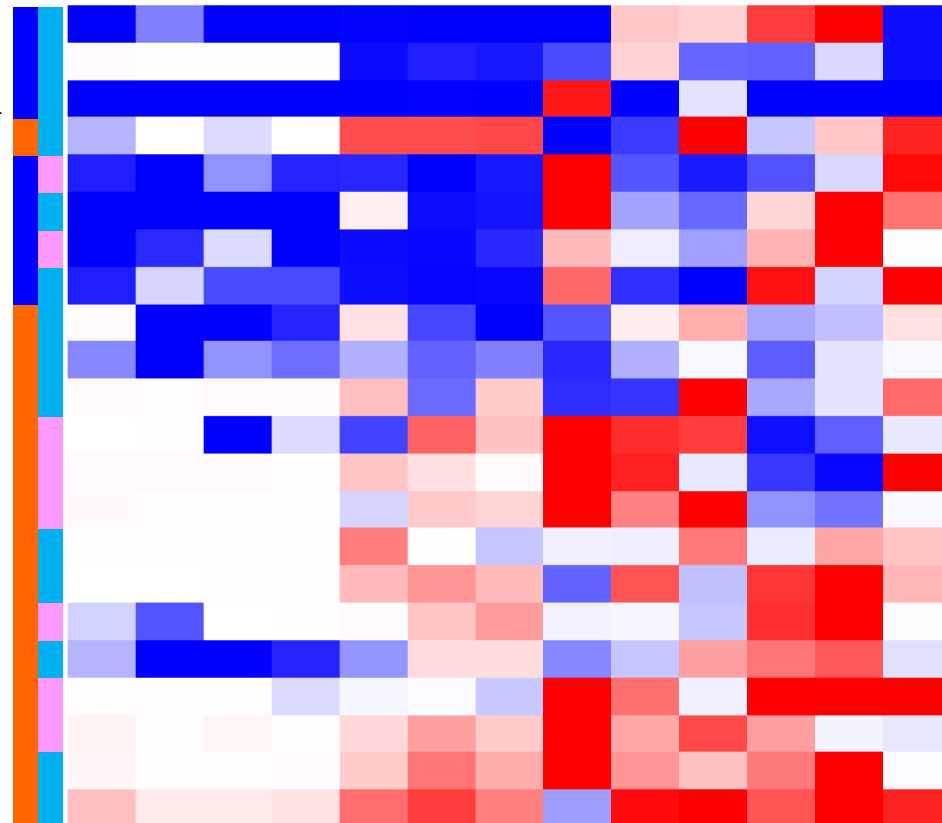
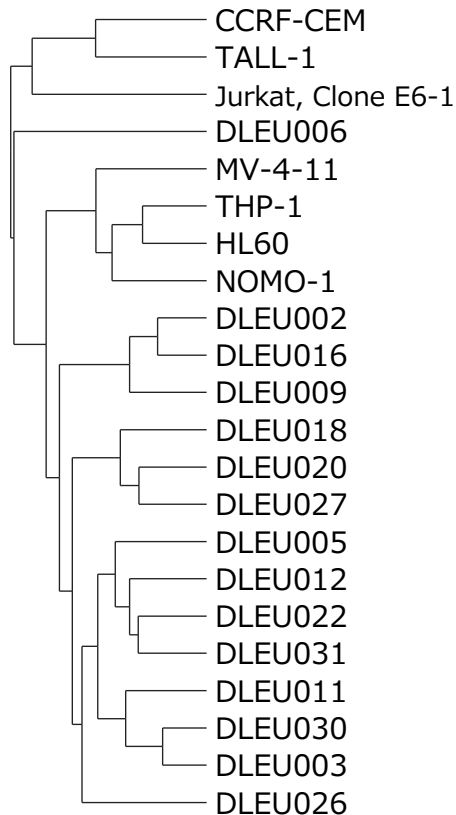
■ ALL
 ■ AML

Drug sensitivity
 Low ■ ■ High

13 anticancer agents



22 cells



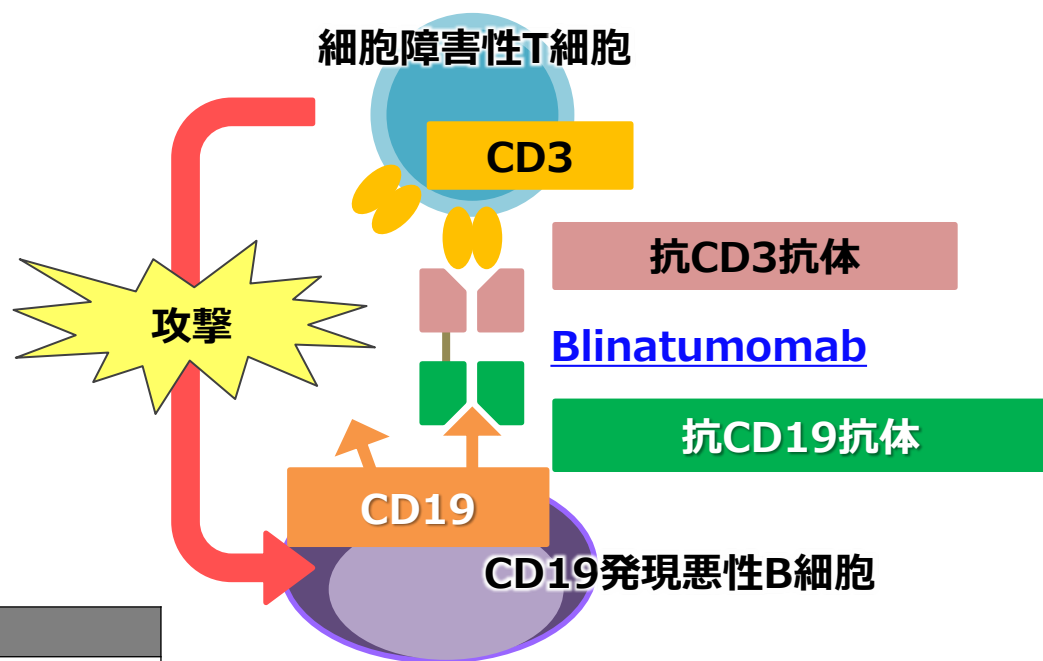
二重特異性抗体の評価

患者由来ALL細胞を用いた二重特異性抗体の評価

➤ 二重特異性抗体

Blinatumomab

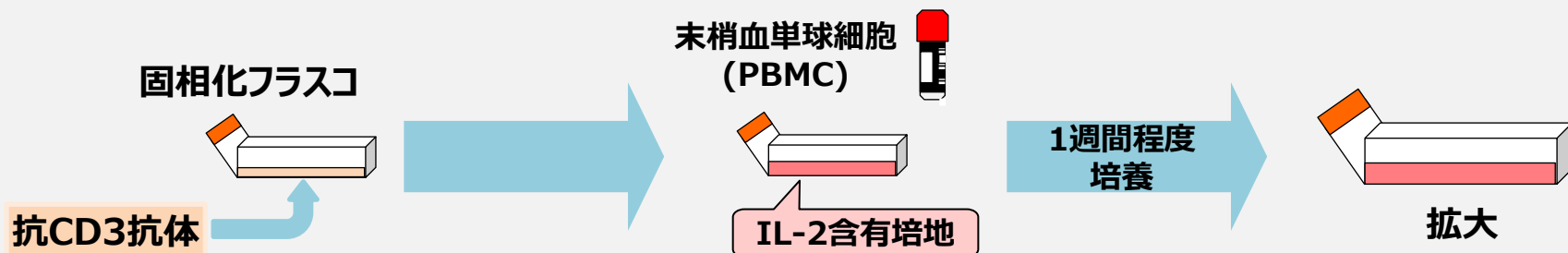
- Amgenが販売
- フィラデルフィア陰性の再発もしくは 難治性B細胞前駆型急性リンパ性白血病薬
- アメリカで2014年に承認、日本では2018年9月に承認



➤ 患者由来ターゲット細胞

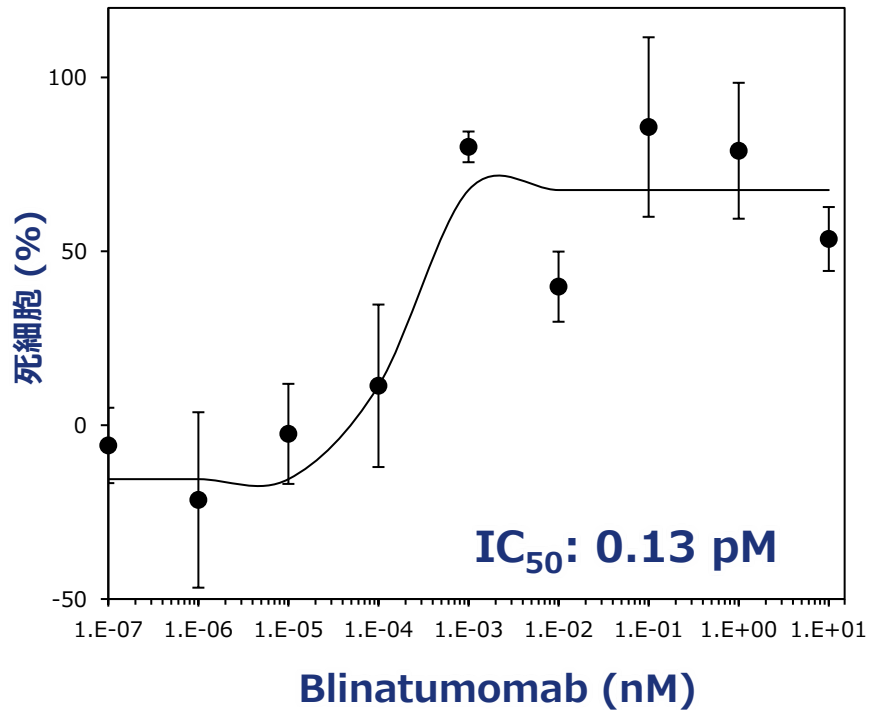
細胞	診断名
DLEU002	前駆B細胞急性リンパ性白血病
DLEU003	B細胞急性リンパ性白血病

➤ 細胞障害性T細胞

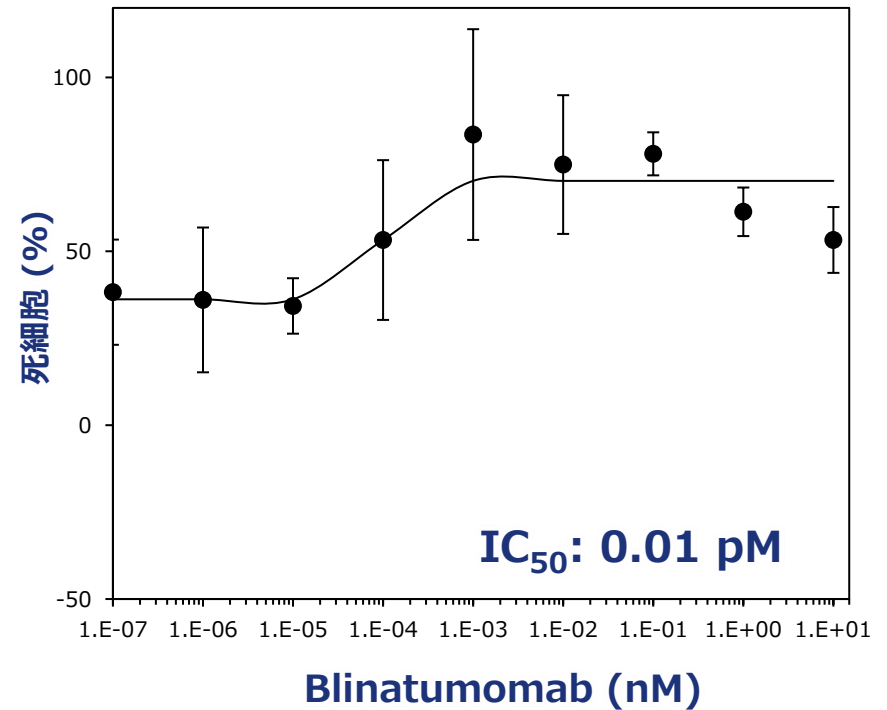


二重特異性抗体の評価 結果

DLEU002



DLEU003



細胞傷害活性を確認

Practical Guide
for Cancer Research
using Patient-Derived
Experimental Model

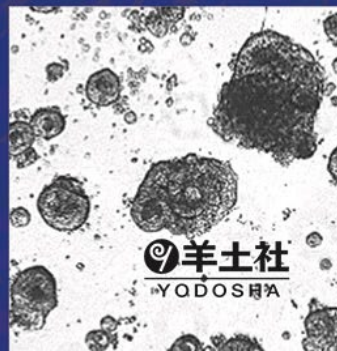
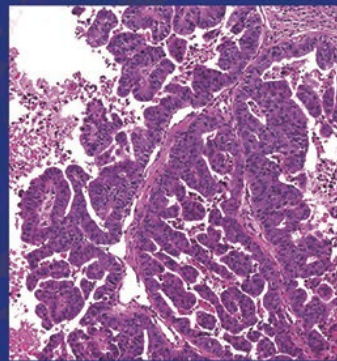
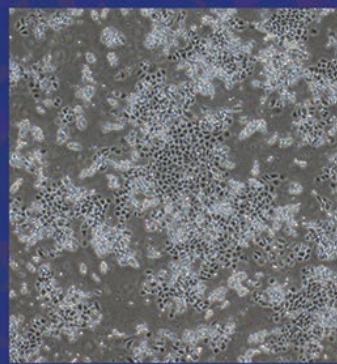
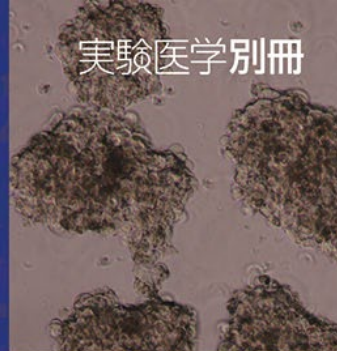
患者由来 がんモデル を用いた がん研究実践ガイド

編／佐々木博己（国立がん研究センター）

CDX・スフェロイド・オルガノイド・
PDX/PDOXを網羅

臨床検体の取り扱い指針から
樹立プロトコールと入手法まで

実験医学別冊



羊土社
YODOSHA

福島医薬品関連産業支援拠点化事業

ご要望をお伺いして、
最適な研究開発支援を行います。
お気軽にご相談ください。

「trセンター 福島」で検索を

医療-産業TRセンターホームページ

<https://www.fmu.ac.jp/home/trc/>

