



Title	Patient-Derived Xenograft Mouse Model of a Rare Gynecologic Malignancy: Personalized Medicine for the Treatment of Mesonephric-Like Adenocarcinoma
Author(s)	粕谷, 香南子
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105732
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	粕谷 香南子
論文題名 Title	Patient-Derived Xenograft Mouse Model of a Rare Gynecologic Malignancy: Personalized Medicine for the Treatment of Mesonephric-Like Adenocarcinoma (患者由来腫瘍移植マウスモデルを用いた婦人科希少がんである中腎様癌の個別化医療開発)
論文内容の要旨 〔目的(Objective)〕 中腎様癌 (Mesonephric-like adenocarcinoma; MLA) は主に子宮体部や卵巣に発生する予後不良かつ稀な婦人科癌である。その稀少性から研究モデルが乏しく、大規模な臨床試験の実施も困難であるため、標準治療は確立されていない。本研究では、患者由来腫瘍を免疫不全マウスに同所移植した患者由来腫瘍移植 (Patient-Derived Xenograft; PDX) マウスモデルを用い、MLAの個別化医療開発を目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 手術で摘出されたMLA患者の子宮体部原発腫瘍を、免疫不全マウスの卵巣および子宮角遠位部へ同所移植し、MLAのPDXマウスモデルを樹立した。また、腫瘍増大後に回収したPDX腫瘍を次世代の免疫不全マウスへ継代移植することでPDXマウスモデルを維持した。PDX腫瘍の生着率は全体で71%であった。 樹立したPDX腫瘍について、原発腫瘍との組織学的形態および免疫組織化学的所見を比較検討した結果、原発腫瘍の特性が良好に再現されていることが確認された。 原発腫瘍に対して全エクソーム解析を行い、<i>KRAS</i>および<i>PIK3CA</i>の病的変異を同定した。これらの遺伝子異常に基づき、従来経験的にMLA治療に用いられているパクリタキセルおよびカルボプラチンに加え、MEK阻害薬であるトラメチニブおよびPI3K/mTOR阻害薬であるオミパリシブを治療候補薬剤とした。 薬剤感受性試験として、PDX腫瘍を切片化し、培地を含浸させたゼラチンスポンジ上で培養する患者由来組織片 (Patient-derived explant; PDE) モデル、ならびにPDX腫瘍を酵素処理により単一細胞に分離後、マトリゲル中で培養する三次元培養モデルを構築し、各薬剤の抗腫瘍効果を検討した。その結果、パクリタキセル、カルボプラチン、トラメチニブ、オミパリシブはいずれも対照群と比較して抗腫瘍効果を示した。 この結果を踏まえ、MLA PDXマウスを用いて、トラメチニブとオミパリシブの併用療法とカルボプラチン単剤療法の抗腫瘍効果を <i>in vivo</i> で検討した。トラメチニブとオミパリシブの併用群は対照群と比較して有意にMLA PDX腫瘍の増殖を抑制した。試験期間中、マウスの顕著な体重減少や重篤な有害事象は認められなかった。 〔総括(Conclusion)〕 MLAのPDXマウスモデルを確立し、希少がんに対する個別化医療開発における本モデルの実用可能性を示した。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 粕谷 香南子				
論文審査担当者	(職)	氏	名	
	主 査	大阪大学教授	小玉 美智子	署名
	副 査	大阪大学教授	島津 研三	署名
	副 査	大阪大学教授	江口 英利	署名

論文審査の結果の要旨

中腎様癌 (mesonephric-like adenocarcinoma : MLA) は稀少かつ予後不良な婦人科悪性腫瘍であり、研究モデルの不足から標準治療は確立されていない。本研究は、MLAに対する個別化医療開発を目的とした。手術で摘出されたMLA患者の子宮体部原発腫瘍を免疫不全マウスに同所移植し、PDXマウスモデルを樹立・継代した。腫瘍生着率は71%であり、PDX腫瘍は原発腫瘍の組織学的形態および免疫組織化学的所見を良好に保持していた。患者腫瘍の全エクソーム解析によりKRASおよびPIK3CA変異を同定した。これらの遺伝子異常に基づき、従来経験的にMLA治療に用いられているパクリタキセルおよびカルボプラチンに加え、MEK阻害薬であるトラメチニブおよびPI3K/mTOR阻害薬であるオミパリシブを治療候補薬剤とした。患者由来組織片 (Patient-derived explant; PDE) モデル、三次元培養モデルで薬剤感受性を評価した。その結果、パクリタキセル、カルボプラチン、トラメチニブ、オミパリシブはいずれも対照群と比較して抗腫瘍効果を示した。PDXマウスを用いたin vivo試験ではトラメチニブとオミパリシブ併用療法が有意な抗腫瘍効果を示し、安全性も確認された。MLAのPDXモデルを確立し、希少がんに対する個別化医療開発への実用可能性を示した。上記結果は学位に値すると考える。