

論 文 内 容 要 旨

題目 Non-invasive monitoring of paclitaxel and lenvatinib efficacy against anaplastic thyroid cancer in orthotopic SCID mouse models using small-animal FDG-PET/CT

(甲状腺未分化癌同所移植 SCID マウスモデルへのパクリタキセルとレンバチニブの有効性に対する小動物用 FDG-PET/CT を用いた非侵襲的モニタリング)

著者 Mariko Aoyama, Hiromitsu Takizawa, Tamaki Otani, Seiya Inoue, Naoya Kawakita, Mitsuhiro Tsuboi, Yoshimi Bando, Hisanori Uehara, Kazuya Kondo, Akira Tangoku
令和 2 年発行 Oncology Report に掲載予定

内容要旨

【背景】甲状腺未分化癌 (Anaplastic Thyroid Carcinoma: ATC) は悪性度が高く予後不良で、進行が速く、根治的手術切除が困難なことが多い。また、ATC に対する有効な化学療法はなく、多くの患者が不幸な転機をたどってきた。近年、paclitaxel と lenvatinib の有効性が示されたが、効果は限定的であり、新たな治療戦略の開発は必須である。一方、ATC は甲状腺癌の 1~2% を占めるに過ぎず、その希少性より新しい治療法の開発のための臨床研究も十分な症例数を確保することは困難であり、ATC に対する新規治療方法開発のための前臨床腫瘍モデルの作成が重要である。

同所移植動物モデルは、腫瘍特有的環境の再現の観点では、皮下移植動物モデルより優れているが、同一個体を繰り返し観察することは困難である。この欠点を克服するために、小動物用 FDG-PET/CT を使用することを考案した。申請者らは、肺癌同所移植モデルマウスを確立し、抗癌剤の抗腫瘍効果を小動物用 FDG-PET/CT で評価することに成功している (Otani, et al. Oncology Report, 2019)。ATC にも同様の技術を用いることが可能と考えた。

【目的】ATC 細胞株同所移植モデルマウスに抗腫瘍薬を投与し、小動物用 PET/CT で腫瘍増殖と抗腫瘍効果を評価することを目的として実験を行った。

【方法】cell viability assay として、MTT assay を用いて ATC 細胞株 (8305C, 8505C, ACT-1) に対する paclitaxel と lenvatinib の感受性を評価した。次いで、同所移植モデルの作成を行った。イソフルラン麻酔下に 6 週齢雌性 SCID マウス

様式(8)

9 匹の前頸部に横切開を加え、甲状腺右葉へマトリゲルを用いて 5×10^5 個/ μ L に調整した細胞懸濁液を 2μ L 注入した。マウスを化学療法非施行群(Control: C 群), paclitaxel 投与群(P 群)(paclitaxel 5mg/kg/週, 腹腔内投与), lenvatinb 投与群(L 群)(lenvatinb 5mg/Kg/日, 経口投与)に分けた。C 群は、移植後 3, 4, 5 週, 化学療法施行(P, L)群は 2, 3, 4 週後に FDG-PET/CT を撮影し、腫瘍体積と FDG 集積を測定した。

【結果】

- 1) 全ての細胞株において、paclitaxel, lenvatinib に対する用量依存性の腫瘍増殖抑制効果を認めた。また、paclitaxel と lenvatinib への感受性は 8505c が最も高く、IC50 は最も低かった。
- 2) C 群では、移植後 4 週目で腫瘍体積は 44.6 倍, 5 週目で 91.5 倍に増加した。FDG 集積は 4 週目で 2.8 倍に上昇したが、5 週目には 2.4 倍に低下した。移植後 4 週目から腫瘍の増大による気管偏位を認めた。病理学的に移植後 5 週目の腫瘍内部には壊死性変化が認められた。
- 3) P 群では、腫瘍体積は、移植後 3 週目で 6.6 倍, 4 週目で 26.9 倍に、L 群では移植後 3 週目 6.8 倍, 移植後 4 週目で 12.2 倍に抑制された。FDG 集積は、P 群では移植後 3 週目で 1.5 倍, 4 週目で 1.8 倍に、L 群では移植後 3 週目で 1.4 倍, 移植後 4 週目で 1.6 倍に抑制された。ただし、P 群で移植後 4 週目に 20%以上の体重減少を認めた。

【考察】腫瘍の増殖を小動物用 FDG-PET/CT を用いて評価することが可能であった。同様に化学療法の抗腫瘍効果も評価することが出来た。しかし、腫瘍の急速増大による壊死性変化を反映し FDG 集積は低下した。CT 画像では、腫瘍と周囲臓器との境界が不明瞭であったため、腫瘍体積の測定に Metabolic tumor volume (MTV) を代替法として用いた。ATC の同所移植モデルでは CT と PET/CT の両方による評価が重要であった。

FDG-PET/CT を用いることで、同一個体上で腫瘍増殖と抗腫瘍効果を非侵襲的に繰り返し評価することができた。実験に使用するマウスを減量することができ、動物愛護の観点においても優れており、希少癌である ATC の新規治療法開発のための有効な実験系になり得ると思われた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報告番号	甲医第 1468 号	氏名	青山 万理子
審査委員	主査 島田 光生 副査 安倍 正博 副査 原田 雅史		

題目 Non-invasive monitoring of paclitaxel and lenvatinib efficacy against anaplastic thyroid cancer in orthotopic SCID mouse models using small-animal FDG-PET/CT
 (甲状腺未分化癌同所移植 SCID マウスモデルへのパクリタキセルとレンバチニブの有効性に対する小動物用 FDG-PET/CT を用いた非侵襲的モニタリング)

著者 MARIKO AOYAMA, HIROMITSU TAKIZAWA, TAMAKI OTANI, SEIYA INOUE, NAOYA KAWAKITA, MITSUHIRO TSUBOI, YOSHIMI BANDO, HISANORI UEHARA, KAZUYA KONDO, and AKIRA TANGOKU
 令和 2 年発行 Oncology Report に掲載予定
 (主任教授 丹黒 章)

要旨 甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid cancer: ATC)は極めて予後不良であり、その希少性から新規治療法開発への臨床研究も難しく前臨床モデルの開発が必要である。これまで申請者らは、肺癌同所移植モデルにおいて、小動物用 FDG-PET/CT を用いることで抗癌剤の抗腫瘍効果を同一個体で長期経過を評価できることを報告している。

今回申請者らは、ATC の同所移植モデルにおける腫瘍増殖と化学療法の効果をも FDG-PET/CT で評価するために、MTT assay を用いて ATC 細胞株(8305c、8505c、ACT-1)に対する paclitaxel と lenvatinib の感受性を評価した後、6 週齢雌 SCID マウスの甲

状腺右葉へ 5×10^5 個/ μL に調整した細胞懸濁液を $2\mu\text{L}$ 注入し作成した同所移植モデルを化学療法非施行群、paclitaxel 投与群 (paclitaxel 5mg/kg/週、腹腔内投与)、lenvatinb 投与群 (lenvatinb 5mg/kg/日、経口投与) に分け、経時的に FDG-PET/CT を撮影し腫瘍体積と FDG 集積を測定した。

得られた結果は以下の如くである。

- 1) 全ての細胞株において paclitaxel、lenvatinib に対する用量依存性の腫瘍増殖抑制効果を認め、感受性は 8505c が最も高く、IC50 は最も低かった。
- 2) 化学療法非施行群において、8505c の腫瘍体積は移植後 4 週目で 44.6 倍、5 週目で 91.5 倍に増加し、FDG 集積は 4 週目で 2.8 倍に上昇したが、5 週目には 2.4 倍に低下した。移植後 4 週目から腫瘍の増大による気管偏位を認め、移植後 5 週目の腫瘍内部に壊死性変化を認めた。
- 3) Paclitaxel 投与群では、8505c の腫瘍体積は移植後 3 週目で 6.6 倍、4 週目で 26.9 倍に、lenvatinb 投与群では移植後 3 週目 6.8 倍、移植後 4 週目で 12.2 倍に抑制された。FDG 集積は paclitaxel 投与群では移植後 3 週目で 1.5 倍、4 週目で 1.8 倍に、lenvatinb 投与群では移植後 3 週目で 1.4 倍、移植後 4 週目で 1.6 倍に抑制された。Paclitaxel 投与群では移植後 4 週目に 20%以上の体重減少を認めた。

以上の結果から、小動物用 FDG-PET/CT を用いることで甲状腺未分化癌の増殖と化学療法の効果を同一個体上で非侵襲的に繰り返し評価できることが明らかとなった。本研究は希少癌に対する新規治療法開発に有効な実験系確立ならびに動物愛護の観点から有用な知見であり、その科学的意義は大きく学位授与に値すると判定した。