

なぜ前臨床のがんモデルは未だに臨床で失敗するのか？

2023年2月

Olivier DUCHAMP, Head of Translational Pharmacology
Oncodesign Services

がん新薬の臨床での失敗率は依然として極めて高く、**臨床試験に上った化合物の95%が薬にならない**と言われます。しかし、創薬研究室や前臨床試験ではどれも有望視されていたはずで、この問題の核心は、ある化合物が前臨床モデルにおいて優れたがん細胞殺作用を示すということが初期試験で示されたとしても、そのうちどれをヒトに投与した場合に同様の作用が得られるかという十分な根拠にはならないということです。

抗がん剤候補の95%が初期臨床試験に参加した患者に副作用をも起こすだけだと分かっているが、このまま抗がん剤候補を臨床に上げていいのか？わずかな臨床的利益のために、多額の投資を続ける必要があるのか？このまま何も変えず、同じ前臨床試験系で薬の候補を選び続けていいのか？

Oncodesign Servicesは、このような状況が続けたくありません。そのため私達は前臨床医薬品開発プロセスで常に**代替モデル開発**や**技術革新**を進めることによりこの流れを変え、後期臨床試験での失敗や臨床試験での健康被害を最低限に抑えることを願っています。

単一で全てをまかなえる前臨床がんモデルはない

私達は今も様々なモデルを使用していますが、各モデルにはそれぞれの限界があり、各患者にはそれぞれのがんの特徴があります。研究論文の多くは動物モデルを基本としており、代替方法を見つける必要性がますます高まっているこの歴史的な瞬間にあっても、こうした動物モデルがtranslational medicineにおいて重要な役割を担っていることは明らかです。

何十年もの間、私達はマウスやラットに腫瘍を移植するin vivoモデルに頼ってきました。**マウスやラットにヒト腫瘍を移植するには、免疫不全動物が必要です**。しかし免疫系はがんにおいて重要な役割を果たすことが判明しており、ヒト免疫系を標的としたがん治療薬はすでに多数上市されています。このような異種移植げっ歯類は免疫系が弱いため、モデルとして重要な部分が欠落しています。

その対策として、ヒト腫瘍移植マウスにヒト免疫細胞を再導入することで、臨床の現実をよりよく模倣し、臨床で起こりうることをより良く予見できるようにします。

この「ヒト化免疫系」マウスと、(従来の体外培養がん細胞ではなく)患者から直接採取した患者由来異種移植(PDX)腫瘍を組み合わせれば、新しい治療法に応答する患者をより特定しやすくなります1。しかしこの方法は、腫瘍組織やゲノムの状況を維持しているものの、多くの腫瘍微小環境条件が欠落しているため、まだ十分とは言えません。

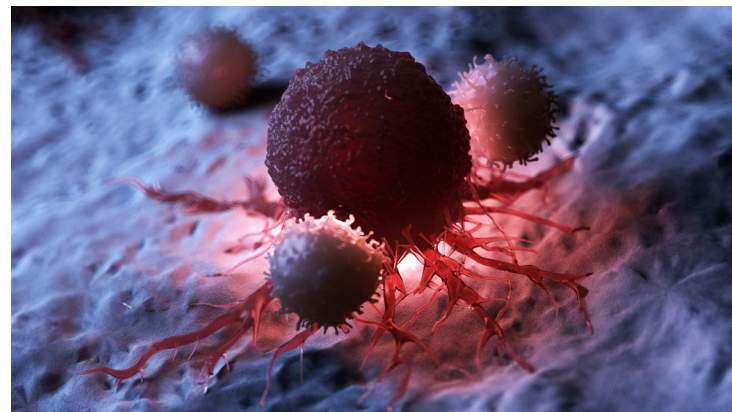
今後も動物をヒト化し続けるのか？

ヒト化した動物にヒト免疫細胞とヒトの腫瘍を移植すれば、よりリアルではあるものの複雑なモデルができます。私達は「hot」な免疫浸潤患者腫瘍をヒト化免疫マウスに移植しても「hot」なままであり、逆に「cold」な免疫浸潤患者腫瘍をヒト化免疫マウスに移植しても「cold」なままであることを証明しました。これら結果は、ヒト腫瘍細胞はマウス宿主においてもヒト免疫細胞を教育・誘導することができることを示すものです。また腫瘍自体または積極的化学療法によって患者や担癌マウスの腸内細菌叢（最も数が多いのは細菌）が変化すること、そうした変化が癌免疫療法（抗PD1等）に対する腫瘍の応答に明らかに影響することが示されました。免疫チェックポイント阻害剤に対するこの腫瘍感受性は、マウスに善玉菌を再移植することで復元されます。

また私達は、薬物代謝や潜在的な薬物毒性をよりよく予測するためマウスの肝臓をヒト化し、1匹の動物にこれらhuman compartmentsを全て入れることができます。これはより「ヒト」に近い方法ですが、まだ別の問題が残ります。すなわち、腫瘍間質compartmentの10~80%を占めるがん関連線維芽細胞（CAF）をヒト化する方法が分かっていないのです。そのため、患者由来腫瘍をマウスに移植するとヒト線維芽細胞が拒絶され、マウス線維芽細胞に置き換わってしまいます。げっ歯類とヒトの間にはまだまだ埋めなければならない溝があります。

がん転移過程を考慮せずに新薬候補を開発する？

がんで亡くなる患者さんはほとんどの場合転移が起こるのが現実です。もし転移を防げればがんはもっと治療しやすくなり、完治すら不可能ではないかもしれません。しかし、腫瘍転移の可能性特定に有効なモデルはほとんどありません。転移の鍵は、免疫細胞、線維芽細胞、宿主の自然臓器細胞、微生物叢などの微小環境と腫瘍細胞との相互作用にあるようですが...



マウスが腫瘍細胞の起源が同じ（ただしヒトの腫瘍ではない）、完全な微小環境を維持している同系モデルの場合は、腫瘍細胞と微小環境の由来が異なる異種モデルよりもはるかに転移が起こりやすくなります。

Oncodesign Servicesは、ラット腫瘍モデルがマウスモデルより優れた薬理的予測モデルであることも知っています。しかし多くの製薬メーカーは、ラットの方が大きいので必要な化合物の量や前臨床開発資金が増えるとして、未だにその使用に消極的です。

私達は今後10年の間に、臨床的成功の可能性を高め、患者利益をを目的として、前臨床腫瘍モデルのパラダイムを変えるか、少なくとも再考する必要があるでしょう。がんは、現在では一般的に、腫瘍細胞とその環境の複雑な相互作用による進化的・生態学的プロセスであり、生物の進化と多くの類似点があると考えられています。また通常、がんは適応的細胞生態系において確率的ダーウィン選択を受け、染色体異常やクローン拡大を特徴とする病理学的プロセスとして詳しく研究されています。

ヒト生物学をよりよく反映した腫瘍モデルの開発が進行中

特定の化合物が有効な抗がん剤になる可能性をより正確に予測し、候補物質の臨床段階での大きな損耗率を抑制することは、今後解決しなければならない大きな課題です。

Oncodesign Servicesは1995年以来、化学療法誘発性同種、異種モデルをはじめ、遺伝子組み換え、ヒト免疫化、PDXを含む様々なin vivoモデルを開発しています。私達の幅広い薬理的知識は、in vivoやin vitroの広範囲を網羅しています。最近では、抗がん剤の効果を評価する強力なシステムとして、in vitroのヒト腫瘍オルガノイド、すなわち「腫瘍オンチップ」を開発しました。最近の論文で、Wangら2は、肺がん患者の治療を予測及びパーソナライズするための有用なin vitroシステムとして、肺がんオルガノイドの大きな価値を報告しています。これらモデルは全て、強固でますます複雑になっていますが、**単独**

では新薬候補の臨床的有効性を現実的に予測することができません。

Oncodesign Servicesは、Hoareら3が膵臓腺癌の3種類の前臨床モデル(同じ患者から採取したin vivo PDX、ex vivoオルガノイド、in vitro原発腫瘍細胞)の相補性を初めて示したように、より優れた薬剤候補の選択と臨床予測性の改善には常にモデルを組み合わせる必要があると考えています。そのため、私達は30年にわたり、プロテオミクス、ゲノミクス、ファーマコイメーシングなど、がんモデルに関する多くの技術を駆使し、包括的かつ総合的な前臨床プラットフォームを構築するための投資を行ってきました。

現在は、データを駆使した「人工知能」技術の導入により、ヒト類似モデルの特徴をより良く把握し、複雑なモデルの組み合わせを分析することで、誤解を招く結論や、臨床に関連する特徴の見落としを結果として避けることができると期待しています。がんの治療方法を待ち望む患者さんのことを常に考える。それが私達全員の責任です。

著者紹介

このブログ記事は、Oncodesign Servicesのトランスレーショナルファーマコロジー部門責任者であるOlivier Duchampが作成しました。Olivier DuchampはOncodesign Services設立に参加し、前臨床モデルやファーマコイメーシングの開発・革新に大きな貢献をしてきました。

皆さんの研究に適した前臨床モデルを開発したく、皆さんからの相談をお待ちしています。

お問い合わせは電子メールにてお願いします。

contact.japan@oncodesign-services.com



Oncodesign Servicesは創薬と前臨床試験に特化した受託研究機関(CRO)ですターゲット同定から新薬申請まで医療ニーズの高いがん・炎症・感染症における革新的な治療法開発に貢献します。

Oncodesign Servicesは医薬品化学・DMPK・ファーマコイメーシング・バイオアナリシス・in vivo/in vitro薬理学に関する総合的な能力を通じてグローバルに展開する顧客の研究開発プログラムを支援します。

フランスの大学病院集積地であるデジョン・パリサクレ・クラスターを拠点とするOncodesign Servicesはフランス・カナダ・米国に230人の従業員を擁する企業です。

oncodesign-services.com