

# シンジェニックモデル

Crown Bioscienceの30種以上のシンジェニックモデルは免疫療法の開発の開発に有用です

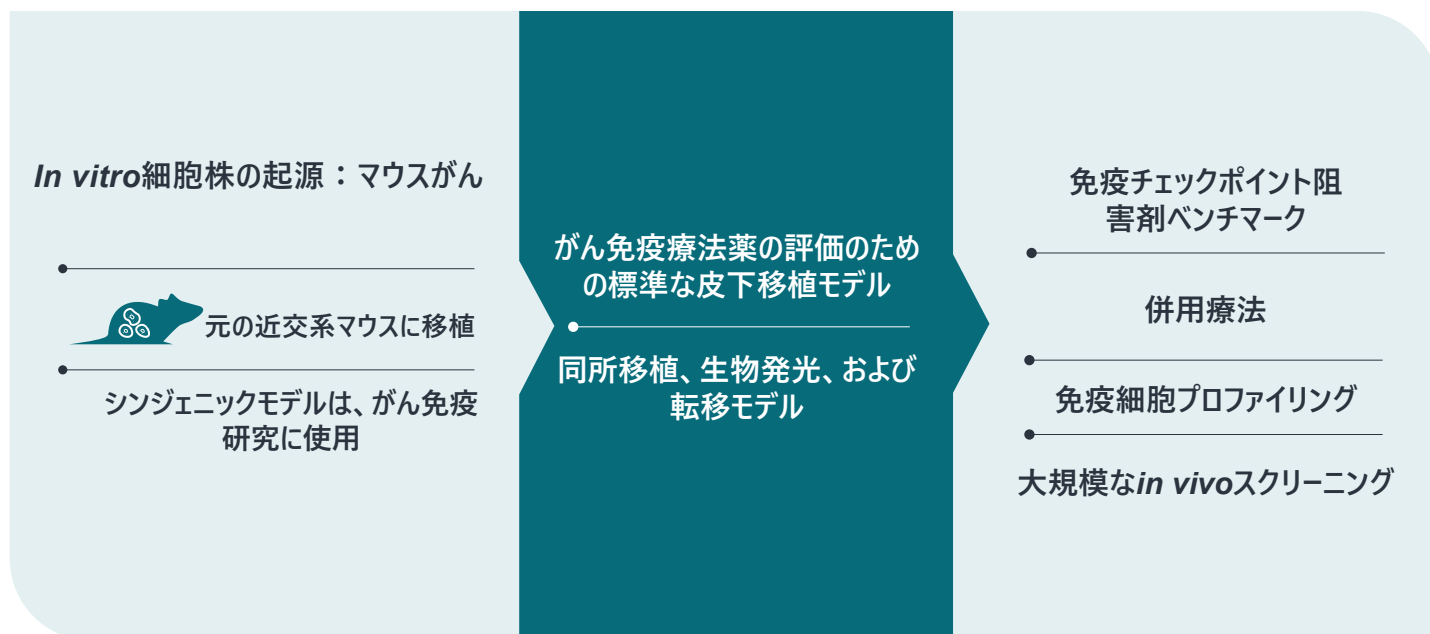
既存の免疫チェックポイント阻害剤の効果をベンチマークするなど、特性解析も十分に実施された当社のシンジェニックモデルには、がん免疫分野における創薬開発を加速するためのメリットが数多くあります。

新しい免疫療法の開発は、免疫機能を適切に有する非臨床モデルをどのように準備するかなど、いくつかの課題があります。シンジェニックマウスモデルは、新規の薬剤や併用療法の有効性と作用機序を評価するための有用なプラットフォームとして再び注目されています。

Crown Bioscienceは、免疫療法の評価目的で15種類以上のがんで作製された30種以上の豊富なシンジェニックプラットフォームを提供しています。

- 免疫プロファイリングとNGSによる広範なベンチマークデータ(抗PD-1、PD-L1、CTLA-4抗体など)に基づいて、新規の免疫チェックポイント阻害剤/併用療法の研究に適したモデルを選択が可能

- 皮下または同所移植にてベースラインの免疫表現型に基づいて、細菌、ウイルス、およびワクチンの免疫療法の研究に適したモデルを選択が可能
- 標準的な皮下移植モデルで迅速に効果判定をするとともに、生物発光イメージングによる同所移植部位および転移部位のがん微小環境の分析が可能
- 治療後のT細胞浸潤を含む免疫プロファイリングより免疫調節への影響を評価
- 世界初の大規模の*in vivo*シンジェニックスクリーニングプラットフォームで、新規のがん免疫療法薬の迅速評価が可能



## シンジェニックモデル製品概要

### Crown Bioscienceの定性的シンジェニックモデルパネル:

- 15種類のがんで作製された30種以上のモデルを保持。今後さらにバリデーションされたモデルを追加予定。
- 有効性評価のための標準的な皮下移植モデル、がん微小環境をより適切に再現するための同所移植モデル、および临床上重要な転移性浸潤に関与する分子の研究が可能な転移性モデルをラインナップ
- 初期から末期段階への進行をモニタリングするための生物発光転移性モデル
- がん免疫モデルのためのオンラインデータベースMuBase®は検索が簡単で、豊富なバリデーションデータ(治療前後の免疫プロファイリング、免疫療法や標準治療における治療効果、およびNGSデータ)の入手が可能
- 抗PD-1、PD-L1、CTLA-4抗体などの既存免疫チェックポイント阻害剤の治療効果をベンチマークとして、新規の免疫療法薬単剤あるいは併用療法(免疫療法、化学療法、免疫応答誘導性細胞死(ICD)の誘導剤の併用)の評価のために適したモデルを選択
- 新薬および治療レジメンの免疫調節効果を解析するため、治療によって誘発されたT細胞浸潤の評価など検証済みの免疫プロファイルデータを提供
- シンジェニックモデルにおける治療応答性とマイクロバイオームの相関性の確認
- Crown Bioscienceの*in vivo*シンジェニックスクリーニングプラットフォームMuScreen™はラインナップが豊富で、免疫療法化合物を迅速に評価する初期スクリーニングに有用

### 非臨床のがん免疫研究におけるシンジェニックモデルの使用

免疫療法薬の評価は、免疫機能を適切に有する非臨床モデルの必要性など多くの課題があります。シンジェニックマウスモデルは、有効性の試験や、新しい作用機序の解明に有用であるとして再び注目を浴びているプラットフォームです。

シンジェニックマウスがんモデルは、不死化されたマウスがん細胞株由来の同種異系移植モデルであり、細胞株は同じ近交系マウスに由来します。レシピエントマウスは完全な免疫機能を持ち、移植されたがん細胞との組織適合性が備わっています。これらのモデルは、治療前

と治療後でそれぞれ遺伝学および免疫学的なプロファイリングデータが取得されています。したがって、非臨床での薬剤の有効性評価において、どのモデルを使用するか簡便かつ迅速に選択することができます。

シンジェニックモデルで評価される薬剤としては、概念実証(PoC)研究として抗PD-1、PD-L1抗体などの免疫チェックポイント阻害剤が一般的です。また、細菌療法、ウイルス療法、ワクチン療法など、他のさまざまな免疫療法の評価にもシンジェニックモデルが使用可能です。このように、シンジェニックモデルは今日、がん免疫分野における非臨床試験でよく利用されるモデルです。

### Crown Bioscienceの豊富なシンジェニックモデル

当社のシンジェニックモデルは、15のがん種で作製された30種以上のモデルを保持しており、いずれもバリデーションデータを取得済みです(表1に、*in vivo* Cancer Pharmacology Modelカタログにある各モデルの細胞株や移植された組織などの情報を記載)。Crown Bioscienceは、シンジェニックモデルを、今後も改良、拡張に取り組んでいきます。現在検証中のモデルとしては、以下のようなものが含まれます。

- 乳がんC127Iモデル
- 軟骨細胞ATDC5モデル
- 大腸がんCMT-93モデル
- 肝がんHepa1c1c7モデル
- 肺腺腫LA-4モデル
- 腎臓RAGモデル

### 新規免疫療法を評価するための標準的な皮下モデル

表1に示されているCrown Bioscienceの標準的シンジェニックモデルは、バリデーションのため、がんの増殖データ、標準治療(SoC)や免疫療法の治療データも取得されています。これらのデータや様々な背景情報は、オンラインデータベースMuBaseにも収載されています。MuBaseを活用することで、モデルをすばやく検索して比較し、研究に適したモデルを選択することができます。

また、ベースラインでの免疫細胞プロファイルデータを提供できるモデルについては表1でハイライトされています。Crown Bioscienceの研究により、未治療のシンジェニックモデルにおいてベースラインの免疫細胞ポピュレーション(T細胞およびTeff/Treg比)が、抗CTLA-4抗体および抗PD-L1抗体の効果をそれぞれ予測する可能性があることが示されています(1)。FACS解析のベースラインデータの例として、T細胞(CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD4 + / FOXP3 +)およびCD8+ Teff/Treg細胞比、さらにはNK、MDSC、およびマクロファージのデータもすべてMuBaseで閲覧可能です。



## シンジェニックモデル製品概要

表1:免疫療法評価のためのシンジェニックモデルの概要

がん種	細胞株	モデルタイプ	抗PD-1	抗PD-L1	抗CTLA-4	RNAシーケンシング	免疫細胞分析
膀胱	MBT-2*	皮下	X	X	X	X	X
乳腺	4T1*	皮下、同所性、転移性、生物発光	X(s.c., ortho)	X(s.c., ortho)	X(s.c., ortho*)	X(s.c., ortho*)	X(ortho) Ongoing(s.c.)
	EMT6*	皮下、同所性、生物発光	X(s.c.)	X(s.c.)	X(s.c.)	X(s.c.)	X(s.c.)
	JC	皮下	取得中	取得中	取得中	取得中	X
大腸	大腸26	皮下	X	X	X	取得中	X
	CT-26.WT*	皮下	X	X	X	X	X
線維肉腫	WEHI-164	皮下	X	取得中	取得中	取得中	取得中
神経膠腫	GL261	皮下、同所性	取得中(s.c., ortho)	取得中(s.c., ortho)	取得中(s.c., ortho)	X(s.c.) 取得中(ortho)	取得中(s.c., ortho)
腎臓	Renca*	皮下	X	X	X	X	X
白血病	C1498	皮下	取得中	取得中	取得中	取得中	X
	L1210	皮下	X	X	X	X	X
肝臓	H22*	皮下、同所性、生物発光	X	X	X	X	X
	Hepa 1-6*	皮下、同所性、生物発光	X(s.c.)	X(s.c.)	X(s.c.)	取得中(s.c.)	X(s.c.)
肺	KLN205	皮下	X	X	X	X	X
	LL/2(LLC1)*	皮下、転移性	X	X	X	X	X
リンパ腫	A20	皮下	X	X	X	X	X
	E.G7-OVA	皮下	X	取得中	取得中	取得中	取得中
	EL4	皮下	X	X	X	X	X
	L5178-R(LY-R)	皮下	X	X	X	取得中	X
	P388D1	皮下	X	X	X	X	X
肥満細胞腫	P815*	皮下	取得中	X	取得中	取得中	取得中
悪性黒色腫	B16-BL6	皮下	X	X	X	X	X
	B16-F0	皮下	取得中	取得中	取得中	取得中	取得中
	B16-F1	皮下	取得中	取得中	取得中	取得中	取得中
	B16-F10*	皮下、転移性、生物発光	X	X	X	X	X
	クローンM-3 (Cloudman S91)	皮下	取得中	X	取得中	取得中	取得中
骨髄腫	J558	皮下	取得中	取得中	取得中	取得中	X
	MPC-11	皮下	X	X	X	X	X
	P3X63Ag8U.1	皮下	取得中	取得中	取得中	取得中	取得中
神経芽細胞腫	N1E-115	皮下	取得中	取得中	取得中	取得中	取得中
	Neuro-2a	皮下	取得中g	取得中	取得中	取得中	取得中
膵臓	Pan02*	皮下、転移性、生物発光	X(s.c.)	X(s.c.)	X(s.c.)	X(s.c.)	X(s.c.)
前立腺	RM-1*	皮下	X	X	X	X	X

X=データ取得可能; \*生物発光モデルは確立されており、さらなる検証中



表1には、シンジェニックモデルのRNAseqデータの入手可否(取得中含む)についても記載されています。RNAseqデータは、治療に対する反応性を予測するバイオマーカー特定のために非常に有用です。詳細な遺伝子発現マッピングや変異プロファイリングにより、モデルにおける転写産物のスプライシングバリエーションや遺伝子融合を特定します。さらに突然変異解析では、当社のシンジェニックモデルの多くが、分子標的薬や免疫療法の併用に影響しうる変異を持っていることが確認できます。加えて、免疫療法薬への反応性を予測するのに有用なバイオマーカー群の特定が可能です<sup>(2)</sup>。

さらに、必要に応じて、がんの病理組織学的サンプル(H&E染色)、凍結、ホルマリン固定、パラフィン包埋のがんサンプルを含む、シンジェニックがんサンプルを研究用途で提供することが可能です。

### シンジェニックの画像診断を備えた高度な同所性および転移性がんモデル

Crown Bioscienceには、シンジェニックモデルのさらなるオプションもあります(モデルの入手可否の詳細については、表1をご参照ください)。

- 癌の状況や微小環境をより忠実に再現するための同所性移植モデル
- 臨床的に関連する転移性癌モデル

- 生物発光転移モデルは臨床的に重要な転移浸潤、二次臓器への転移病変、および転移性癌をターゲットとする薬剤の評価などの研究に有用です。

これらのモデルおよび生物発光シンジェニックモデルの製品ラインの詳細については、光学イメージングのファクトシートをご参照ください。

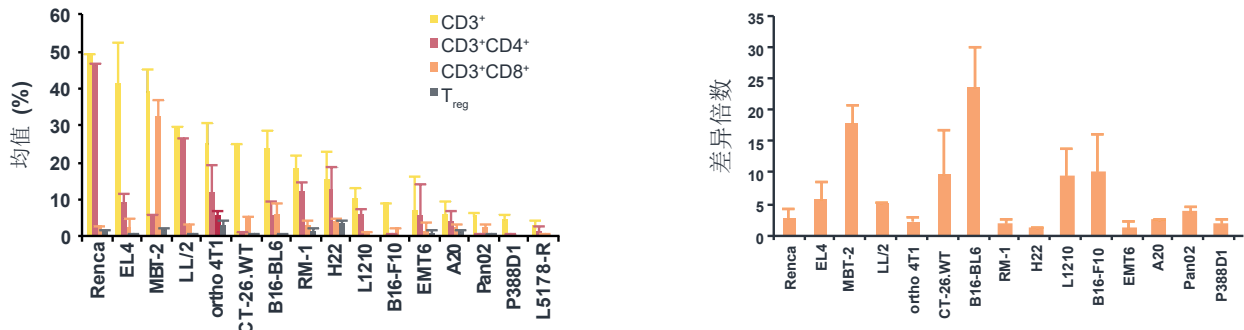
### 様々な免疫チェックポイント阻害剤(抗PD1、PD-L1、CTLA-4薬)のベンチマークデータを取得

免疫チェックポイント阻害剤は、様々ながん種の治療の目的で承認されており、当社はシンジェニックモデルを非臨床評価のために使用し、治療薬の新規の適応拡大や併用療法の特定に貢献しています。

Crown Bioscienceは、様々な免疫チェックポイント阻害剤に対するシンジェニックモデルパネルの*in vivo*応答性を分析し、有効なモデルの選択に必要な情報や、併用療法に適した用量をクライアントに提供しています(利用可能なデータについては表1を参照してください)。抗PD-1、抗PD-L1、および抗CTLA-4抗体を用いて試験をしたモデルのウォーターフォールプロットを図2-4に示します。

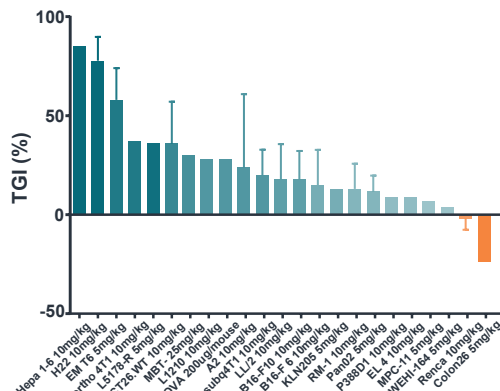
モデルの治療応答性の差異を評価するため、各モデルでコントロールと薬剤をそれぞれ投与された結果をスパイダープロットで示しています。肝細胞癌Hepa 1-6シンジェニックモデルの代表的なデータを図5に示します。

図1:シンジェニックがんモデルにおける免疫細胞のベースライン



A: TILにおけるCD3+, CD4+, CD8+およびCD4+/FOXP3+のT細胞 (Mean, %). B: 全細胞におけるTreg細胞に対するCD8+T<sub>eff</sub>細胞の比率。太倉市にあるCrown Bioscience研究センターで測定

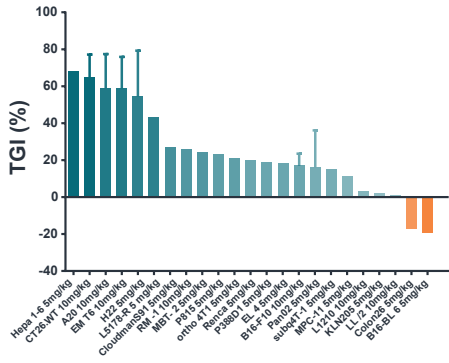
図2:シンジェニックモデルにおける抗PD-1抗体有効性のベンチマーク



投与抗体: RMP1-14. 各データは平均値+SDで表示。Crown Bioscienceの北京および太倉研究センターで測定。

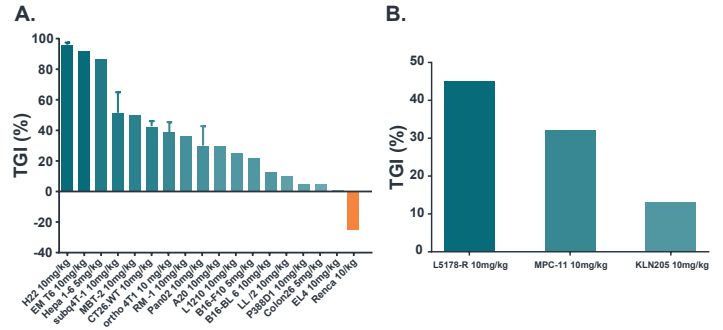


図3: シンジェニックモデルにおける抗PD-L1抗体有効性ベンチマーク



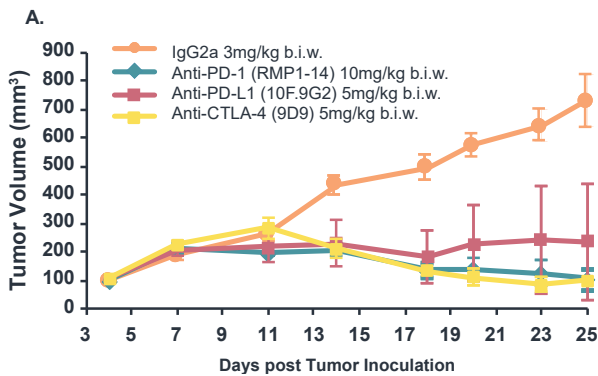
抗体: 10F.9G2. 各データは平均値+SDで表示。Crown Bioscienceの北京および太倉研究センターで測定

図4: シンジェニックモデルにおける抗CTLA-4抗体有効性ベンチマーク

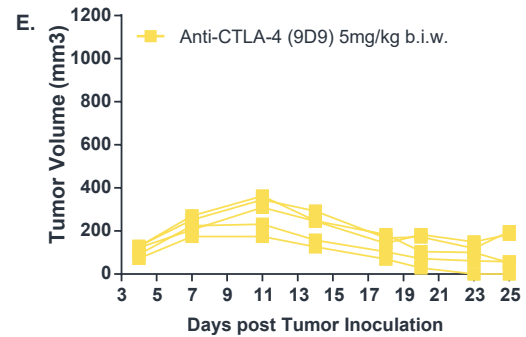
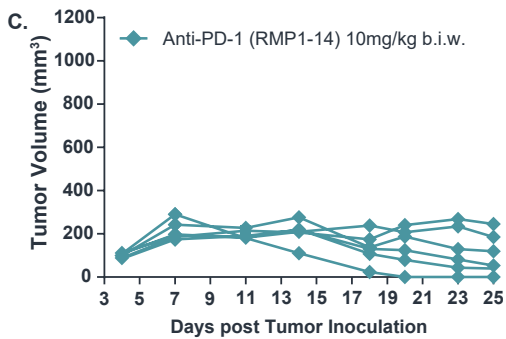
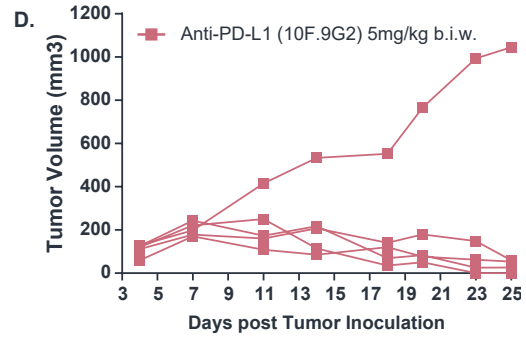
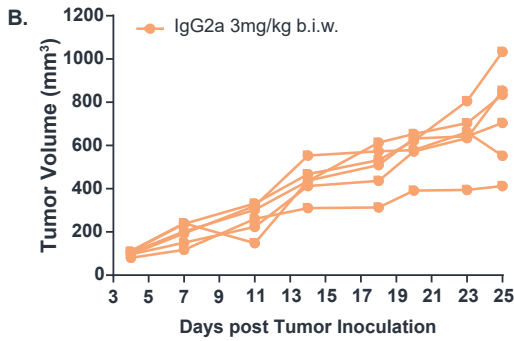


A: 9D9, 各データは平均値+SDで表示; B: 9H10. Crown Bioscienceの北京および太倉研究センターで測定

図5: Hepa 1-6 応答性の変動: 対照および治療群におけるスパイダープロット



治療	T/C (%)	TGI (%)	p 値
抗PD-1 (RMP1-14)	15	85	<0.001
抗PD-L1 (10F.9G2)	32	68	0.042
抗CTLA-4 (9D9)	13	87	<0.001



A: 平均腫瘍体積±SEM. B-E: IgG2aまたは免疫チェックポイント阻害剤による治療に対する応答性のグラフ。接種後25日目の統計分析。Crown Bioscience太倉研究センターで作成されたデータ



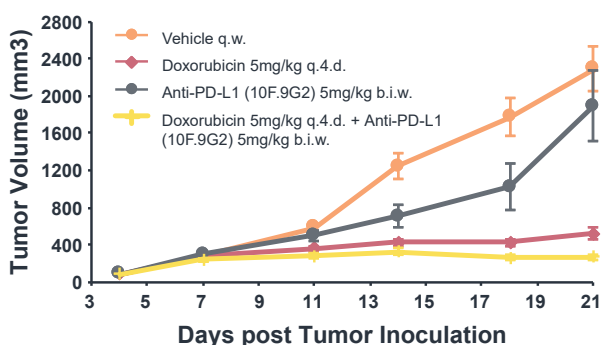
## 免疫チェックポイント阻害剤と化学療法の併用

化学療法、放射線療法、および分子標的治療ががんに対する免疫環境と相互作用したり、それを変化させたりする可能性があることを解明するにあたり、免疫療法とこれらの薬剤の組合せの有効性を評価するための適切なモデルが必要です。

Crown Bioscienceは、当社のシンジェニックモデルパネルを利用して併用療法戦略を研究しています。例として、H22肝がんシンジェニックモデルにドキソルビシンと抗PD-L1抗体を併用治療したデータでは、各単剤を投与した場合よりも併用治療の方が大きな治療効果を発揮することが示されました(図6)。

A20 B細胞リンパ腫モデルを使用して、シクロホスファミド各免疫チェックポイント阻害剤との併用療法の応答性について検討しました(図7)。併用療法の効果にはばらつきもある中、シクロホスファミドと抗CITR抗体と組合せた場合、最もがんの増殖が抑制されました。

図6: H22モデルでTGIを誘発する抗PD-L1抗体とドキソルビシン併用による治療効果はいずれの単剤療法よりも高い



Data generated at Crown Bioscience Taicang site.

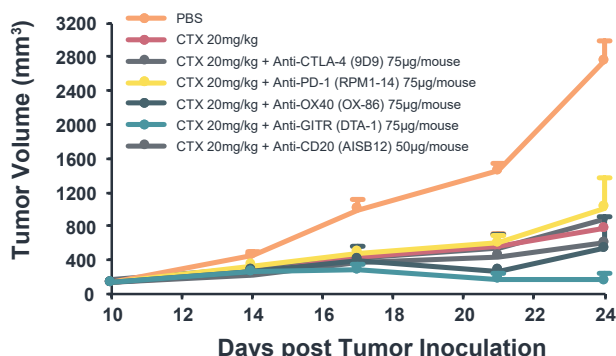
治療	腫瘍体積 (mm <sup>3</sup> )	24日目のT/C値 (%)	p値
Vehicle	2291 ± 231	--	--
抗PD-L1 (10F.9G2)	519 ± 65	23	<0.001
抗CTLA-4 (9D9)	1436 ± 383	63	0.072
抗PD-L1 (10F.9G2)	268 ± 28	12	<0.001

## 免疫原性細胞死(ICD)誘導剤と免疫療法の併用

化学療法薬(例、オキサリプラチン、ドキソルビシン、ボルテゾミブ、ミトキシアントロン)、放射線療法、腫瘍溶解性ウイルスなどの治療アプローチは、ICDの潜在的な誘発因子と考えられています。これらの治療アプローチは、樹状細胞によるCD4+およびCD8+Tリンパ球のがん細胞関連抗原の提示を誘導することが知られています。

したがって、ICDと免疫療法を組合せた治療戦略では、免疫系を利用して生存期間を延ばすことができます。それは、転移性ですでに様々ながん治療を施された患者に対しても期待でき、さらに、免疫原性が低いがん種においても免疫療法の効果を改善させることができるかもしれません。

図7: シクロホスファミドと免疫チェックポイント阻害剤の併用療法によるA20モデルの治療効果の推移



Data generated at Crown Bioscience Taicang site.

治療	腫瘍体積 (mm <sup>3</sup> )	24日目のT/C値 (%)	p値
PBS	2752 ± 240	--	--
シクロホスファミド(CTX)	776 ± 238	28	<0.001
CTX + 抗CTLA-4(9D9)	601 ± 154	22	<0.001
CTX + 抗PD1(RMP1-14)	1016 ± 363	37	0.004
CTX + 抗OX40(OX-86)	538 ± 348	20	0.001
CTX + 抗GITR(DTA-1)	151 ± 91	5	<0.001
CTX + 抗PD1(AISB12)	895 ± 110	33	<0.001



Crown Bioscienceは、ICD誘導剤であるオキサリプラチンと抗CTLA-4を組合せて、CT26大腸がんシンジェニックモデルを治療しました。オキサリプラチンと抗CTLA-4免疫療法を併用することで、相加的ながん増殖抑制効果を示しました(図8)。さらにオキサリプラチンや抗CTLA4抗体の単独投与と比較して、CD8+ TILの有意な増加誘導が認められました( $p < 0.05$ , 図9)(3)。これらの結果は、免疫療法とICD誘導剤の併用の有用性について、さらなる研究の可能性を効果的に示しています。

### レスポナーと非レスポナー動物のマイクロバイーム分析

微生物叢は、腸管から離れたがんを含め、抗がん療法に対する生物の反応性を決定する上で重要な役割を果たします。これは、おそらく免疫系を活性化する炎症誘発性による機序と考えられています。

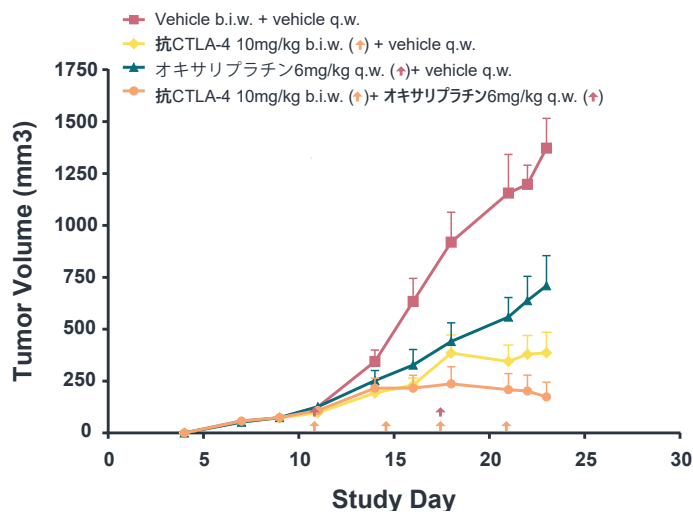
マイクロバイームとがん治療の間の複雑な相互作用についての知見を得るために、Crown Bioscienceは、糞便サンプルの収集と16S

rRNAシーケンスによるプロファイリングによって、治療反応性との相関結果とも照らし合わせながら、様々なシンジェニックモデルの腸マイクロバイームを比較しました。

抗PD-1抗体またはアイソタイプコントロールを投与されたCT-26または4T1モデルを移植された動物の代表的なデータを図10に示します。有効性の研究により、異なるがんモデル間および同一のがんモデル内でも応答性に差が認められることが明らかになりました。腸内マイクロバイームのシーケンス解析は投与後に行われ、以下のことが示されました。

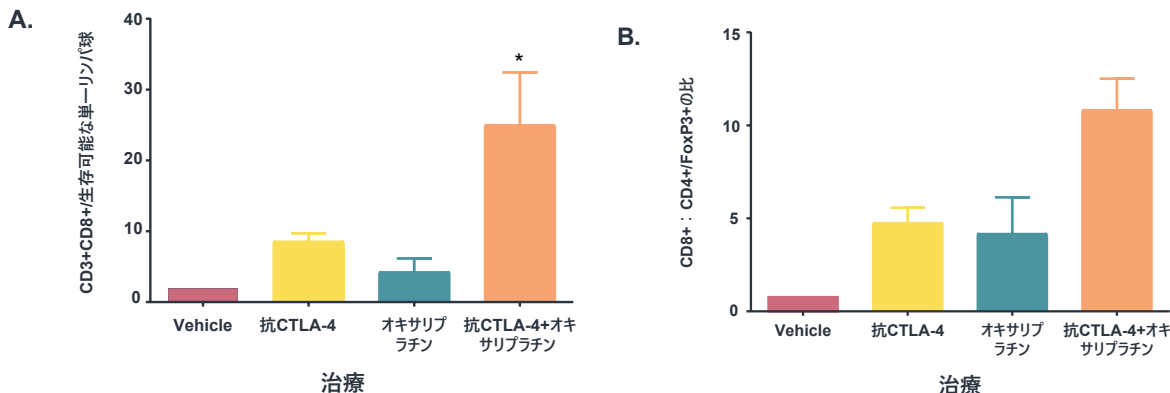
- アイソタイプコントロール治療を受けた動物と、抗PD-1療法で治療効果が認められた動物の間では、腸内マイクロバイームが異なります。
- 抗PD-1療法に反応しなかった動物の腸内マイクロバイームは、アイソタイプコントロール治療を受けた動物のそれと比較して、非常に類似していました(図10)<sup>(4)</sup>。

図8:ICD誘導剤オキサリプラチンと抗CTLA-4の併用によるTGI



TGIの減少: 抗CTLA-4とvehicle ( $p < 0.05$ ), オキサリプラチンとvehicle ( $p < 0.01$ ). 単剤療法と比較して併用療法による累積的な効果を確認。Crown Bioscienceイギリス研究センターで作成されたデータ。

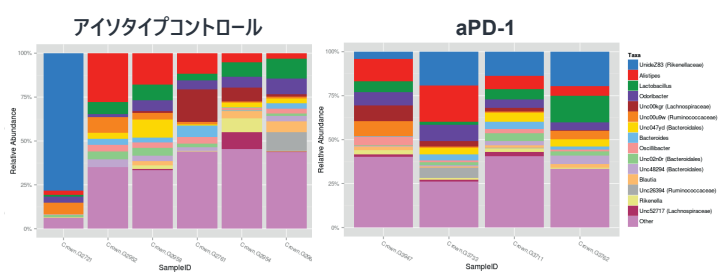
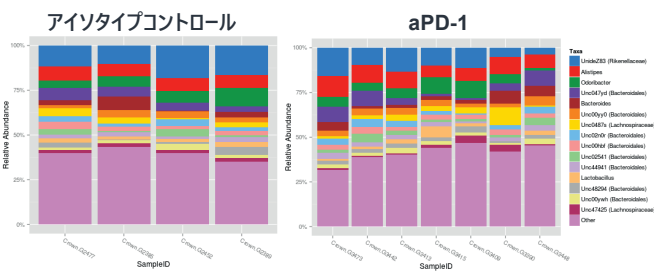
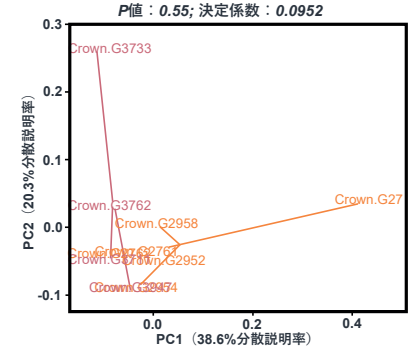
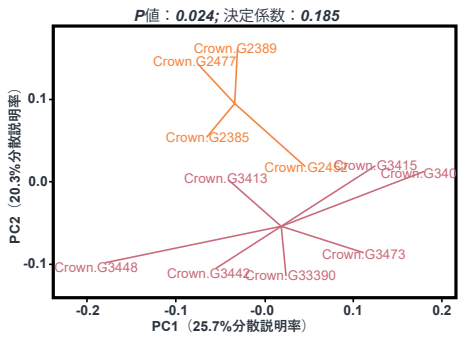
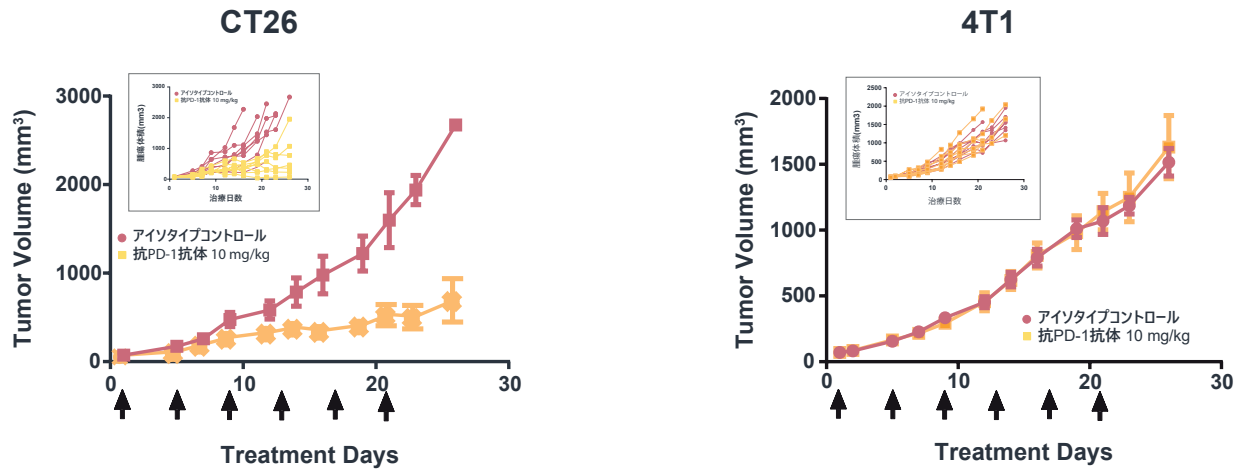
図9:ICD誘導剤オキサリプラチンと抗CTLA-4の併用によるCD8+ TILの増加量



治療投与スケジュールは図8に記載。A: CD3+/CD8+ T細胞 (%), 抗CTLA-4, オキサリプラチン単剤と比較して有意差あり (\* $p < 0.05$ ). B: Teff:Tregの比。Crown Bioscience社イギリス研究センターで作成されたデータ。



図10:レスポナーと非レスポナー動物の間の腸内マイクロバイオームの変動



generated at Crown Bioscience San Diego.有効性研究:n=8;平均値±SEM。腸内マイクロバイオームは、抗PD-1抗体やアイソタイプコントロールによる最終の治療後に収集された糞便サンプルのr16Sシーケンスによって解析された。サンプル間の差異は、主成分分析によって示される加重されていないuniFrac metricによるβ多様性のペアワイス比較によって分析された。積み上げ縦棒グラフは、属レベルでの分類群の占有率を示します。Crown Bioscienceサンディエゴ研究センターで作成されたデータ。



## 免疫療法によるT細胞浸潤と免疫調節効果の評価

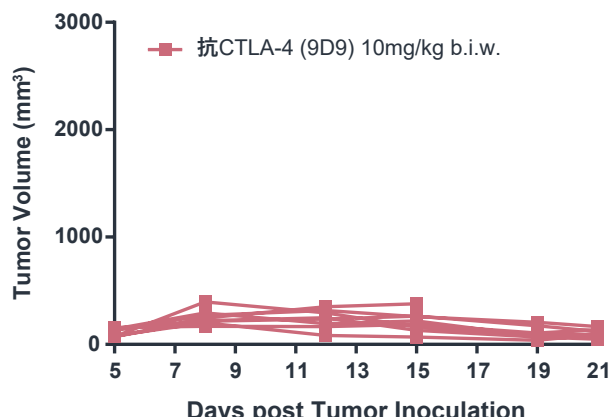
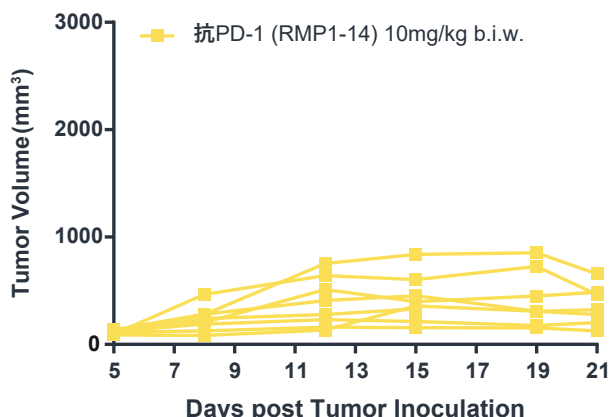
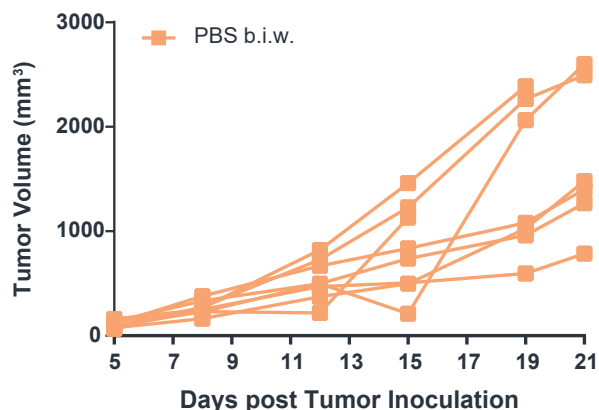
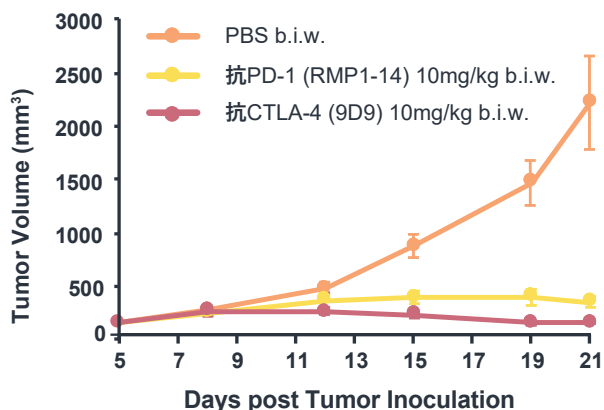
免疫チェックポイント阻害剤または免疫療法の評価に付随して、Crown Bioscienceではさらに免疫細胞プロファイリングを実施し、治療薬で誘導されるT細胞浸潤および免疫調節効果を評価することができます。これらの評価は、免疫チェックポイント阻害剤治療後のシンジェニックモデルの検討でも検証されている、FACSおよびIHCなどの免疫表現型解析によって行われます。

- FACS免疫表現型解析: MBT-2, 4T1, EMT6, CT-26.WT, L1210、H22, B16-F10およびPan02モデル
- IHC免疫表現型分析: A20

H22肝がんモデルおよびA20リンパ腫モデルのIHC免疫表現型データの例を以下に示します。

H22肝がんモデルに抗PD-1抗体および抗CTLA-4抗体を投与したところ、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)の増加と治療反応性の相関が認められました(図11および図12)。A20腫瘍へのT細胞浸潤は、IHCおよび免疫蛍光法によって解析されました(図13)。

図11: H22肝がんシンジェニックモデルへの免疫チェックポイント阻害剤投与による治療効果: 平均および個々の治療応答性



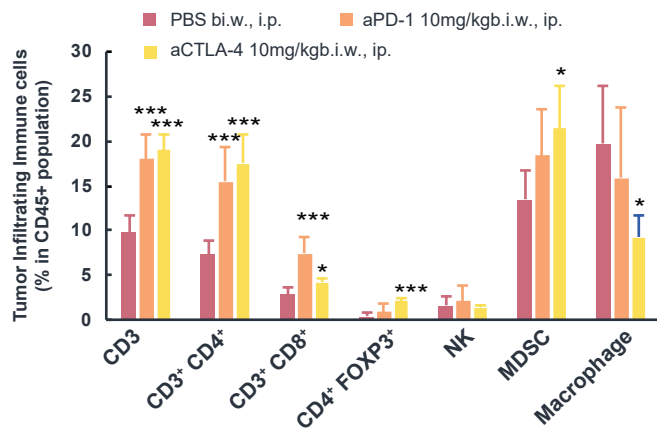
21日目のT/C値: 抗PD-1抗体(RMP1-14)16%( $p=0.020$ ); 抗CTLA-4抗体(9D9)5%( $p=0.012$ )。B、C、D:それぞれ、PBSコントロール、抗PD-1抗体、および抗CTLA-4抗体に対する個々のマウスに対する治療応答性。Crown Bioscience太倉研究センターで作成されたデータ。



標準治療および実験治療データの閲覧可能。

さまざまな標準治療薬、実験的治療、および化学療法との併用療法の治療効果が、当社のシンジェニックモデルでテストされています(結果を表2に示します)。

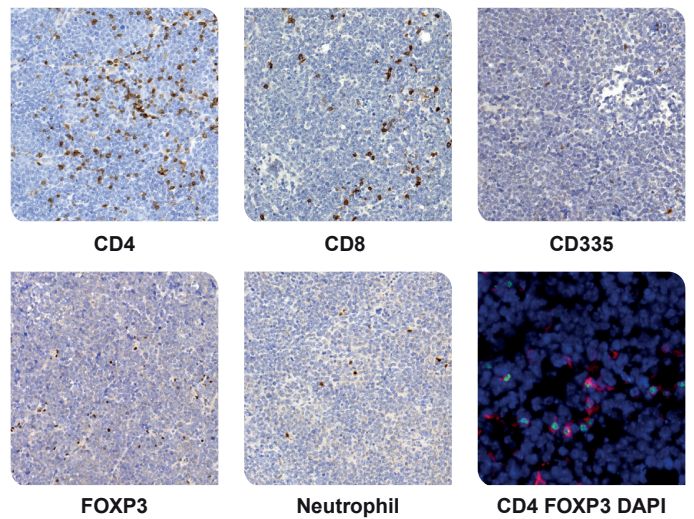
図12:H22肝がんシンジェニックモデル:免疫チェックポイント阻害剤への治療応答性は、各TILの増加と相関する



投与21日目のFACS結果:5回目の投与から2日後。Crown Bioscience太倉研究センターで作成されたデータ。\*p<0.05、\*\*p<0.01、\*\*\*p<0.001。

コントロール群との差異 (p値)	CD45+	CD3+	CD3+ CD4+	CD3+ CD8+	CD4+ FOXP3+	NK	MDSC	マクロファージ
抗PD-1 10mg/kg	0.082	<0.001	<0.001	<0.001	0.145	0.506	0.056	0.343
抗CTLA-4 10mg/kg	0.179	<0.001	<0.001	0.046	<0.001	0.758	0.017	0.028

図13:A20腫瘍T細胞浸潤



ヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞、NK、Tregおよび好中球を、CD4、CD8、D335、FOXP3、および好中球(Ly6G/C)のIHC(画像倍率20X)で標識。すべてのIHC解析は、BondRX自動染色装置(Leica)にて行われ、治療なしのA20の4μm FFPEセクションについても染色。Treg細胞は、IF(画像倍率40X)を用いてA20モデルの凍結切片でCD4(赤)およびFOXP3(緑)で染色。核はDAPI(青)で標識。

表2:シンジェニックモデルの標準治療および実験的治療に関するデータ

がん種イブ	ホモロジーモデル	処理	T/C (%)	p 値
乳腺	4T1	パクリタキセル	27日目:75	0.042
大腸	CT-26	VEGF-TRAP	15日目:50	0.007
		シスプラチン	20日目:52	0.002
		オキサリプラチン	23日目:50	<0.01
肝臓	H22	ドキシソルピシン	21日目:23	<0.001
		ソラフェニブ	28日目:52	0.047
リンパ腫	A20	シクロホスファミド	20日目:6.4	<0.001
黒色腫	B16-BL6	シスプラチン	35日目:43	0.016
黒色腫	B16-F10	シスプラチン	28日目:30	0.006
膵臓	Pan02	ゲムシタピン	21日目:58	<0.001
		ゲムシタピン + シスプラチン	21日目:40	<0.001
		ゲムシタピン + パクリタキセル	45日目:33	<0.001

日数:腫瘍移植からの日数



## 免疫療法化合物の迅速な*in vivo*スクリーニング

免疫療法薬の薬動的(PD)効果、あるいは複数のがん腫に対する有効性を評価するには*In vitro*スクリーニングは最適ではありません。一方、シンジェニックモデルを用いて大規模かつ同時並行で*in vivo*スクリーニングを行うことで、費用を抑えた解析が可能となります。

したがって、Crown Bioscienceでは、免疫療法のための迅速かつ初期の*in vivo*試験のため、シンジェニックモデルを用いた独自の大規模スクリーニングプラットフォーム、MuScreenを提供しています。MuScreenは、個体差が軽減され、スクリーニング効率も向上しており、単剤および併用療法の研究に有用です。当社では、お客様の研究ニーズに合わせて、シンジェニックモデルのための有効性スクリーニングパネルとがんマイクロアレイの提供も可能です。詳細については、Crown BioscienceのWebサイト[www.crownbio.com/publications/factsheets/](http://www.crownbio.com/publications/factsheets/)より、MuScreenのファクトシートをご参照ください。

## 結論

免疫療法の研究、そして抗PD-L1抗体などの薬剤の開発は、腫瘍学分野における大きな成功事例であり、患者に利益をもたらし、製薬業界でのビジネスの成長を牽引しています。一方、新しいがん免疫療法薬の開発において、機能的免疫系を備えた実験動物モデルが無いことが研究の妨げになっています。

## 参考文献

- 1 Zhang L, Zhang J, Guo S *et al.* RNAseq and immune profiling analysis of syngeneic mouse models treated with immune checkpoint inhibitors enable biomarker discovery and model selection for cancer immunotherapy. [abstract]. In: Proceedings of the AACR-NCI-EORTC International Conference: Molecular Targets and Cancer Therapeutics; 2015 Nov 5-9; Boston, MA. Philadelphia (PA): AACR; *Molecular Cancer Therapeutics* 2015;14(12 Suppl 2): Abstract nr A6.
- 2 Zhang L, Zhang J, Guo S *et al.* RNAseq and FACS profiling of syngeneic mouse models treated with immune checkpoint inhibitors enable biomarker discovery and model selection for cancer immunotherapy [abstract]. In: Proceedings of the 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2016 Apr 16-20; New Orleans, LA. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Research* 2016;76(14 Suppl): Abstract nr5177.
- 3 McKenzie A, Kumari R, Shi Q *et al.* Immune competent syngeneic models demonstrate additive effects of combination strategies using checkpoint immunotherapy and inducers of immunogenic cell death (ICD). [abstract]. In: Proceedings of the 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2016 Apr 16-20; New Orleans, LA. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Research* 2016;76(14 Suppl): Abstract nr 3994.
- 4 Kato Maves Y, Izadi H, Talaoc EC *et al.* Characterizing the effect of immune checkpoint inhibitors on syngeneic tumor models through gut microbiome sequencing and immunophenotyping [abstract]. In: Proceedings of the 28th EORTC-NCI-AACR Symposium: Molecular Targets and Cancer Therapeutics; 2016 Nov 29 - Dec 02; Munich, Germany: *European Journal of Cancer* 2016;69: S111.

シンジェニックモデル(同じ近交系マウスに由来する不死化マウスがん細胞株の移植モデル)は、適切な免疫機能を有するマウスを用いて新規の免疫療法を行い、誘発された免疫応答を評価する簡便な方法です。

Crown Bioscienceは、様々ながん種で多数のシンジェニックモデルを検証しており、今後もモデルのさらなる拡張に取り組んでいます。また、皮下移植モデルに加えて、同所性および転移性がんモデルの生物発光イメージングにより、より臨床的に関連性のあるがんと間質の相互作用を想定したモデルの作製やそれを用いた研究が可能になります。

免疫プロファイリング、NGS、既存の免疫チェックポイント阻害剤を用いたベンチマーク解析など、十分な特性評価を行うことにより、お客様のご研究に適したモデルを迅速に選択できます。新薬の免疫調節効果は、バリデーションが完了しているマウスに免疫療法を行い、誘導されるT細胞浸潤を評価することによって判定することができます。さらに、免疫チェックポイント阻害剤のみならず、細菌、ウイルス、ワクチンなどの他の免疫療法の研究においても、その治療効果を評価するために当社のモデルは有用です。

免疫療法は、患者の生存期間をさらに延ばすために化学療法や分子標的治療との併用されることが多いです。Crown Bioscienceでは、豊富なシンジェニックモデルパネルを使用してICD誘導剤を含む様々な治療の組合せを評価することができます。迅速かつ大規模に候補医薬品を評価するスクリーニングプラットフォームMuScreenも是非ご利用ください。

