

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：33916

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23914

研究課題名(和文)胆道癌における患者腫瘍同所移植マウスモデルの確立

研究課題名(英文) Establishment of Patient derived tumor orthotopic xenograft mouse model in biliary carcinoma

研究代表者

吉川 潤一 (Yoshikawa, Junichi)

藤田医科大学・医学部・助教

研究者番号：40841185

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：Patient Derived tumor Orthotopic Xenograft (PDOX) マウスモデルは、患者腫瘍を同所性にマウスに移植するモデルである。胆道癌のPDOXマウスモデルは技術的問題により未開発である。本研究では胆道癌のPDOXマウスモデルの開発を目的とした。免疫不全マウスの胆嚢にヒト胆道癌を移植したところ、比較的容易に実施可能であり、腫瘍の高い生着率を認めた。胆道癌のPDOXマウスモデル作成にあたり、胆嚢へ移植するモデルは技術的問題を解決する一つの選択肢となると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PDOXマウスモデルは新規治療法開発や患者の個別化医療に最適な動物モデルとして近年注目されているモデルである。ほとんどの悪性腫瘍でPDOXマウスモデルが確立されているが、胆道癌のPDOXマウスモデルは未開発である。本研究では胆道癌のPDOXマウスモデルとして用いることができる可能性がある胆嚢への移植モデルを開発した。本モデルは胆道癌における新規治療法開発や患者の個別化医療への貢献が期待される。

研究成果の概要(英文)：The Patient Derived tumor Orthotopic Xenograft (PDOX) mouse model is a model in which a patient tumor is orthotopically transplanted into a mouse. A PDOX mouse model of biliary cancer has not been developed due to technical problems. The purpose of this study was to develop a PDOX mouse model of biliary cancer. When human biliary cancer was transplanted into the gallbladder of immunodeficient mice, it was relatively easy to carry out and a high tumor engraftment rate was observed. In creating a PDOX mouse model for biliary cancer, a model for transplantation into the gallbladder was considered to be an option to solve technical problems.

研究分野：胆道癌

キーワード：患者腫瘍同所移植マウスモデル 胆道癌

1. 研究開始当初の背景

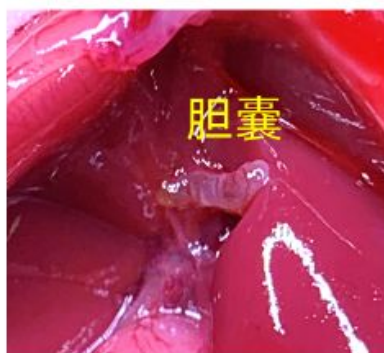
胆道癌は難治癌である。胆道癌の中でも特に肝門部領域胆管癌の根治療法は外科的切除のみであり、非切除の場合、化学療法や放射線療法を行っても予後は1年程度である(Nagino M et. al, Ann Surg. 2013;258:129-40)。それゆえ早急な病態解明および新規治療法開発が望まれる。これまでに動物モデルとして、マウス腫瘍モデル、Patient Derived tumor Xenograft (PDX) モデルなどが開発されてきたが、これらのモデルは腫瘍の臨床病態を再現しているわけではない。そこで腫瘍の臨床病態を再現した適切な動物モデルの開発が必要である。Patient Derived tumor Orthotopic Xenograft (PDOX) モデルは、患者腫瘍を同所性にマウスに移植するモデルである。癌の転移には癌周囲の微小環境が重要であるため、皮下移植を用いた PDX モデルでは癌が転移しないが、PDOX モデルでは癌が転移するとされる。それゆえに PDOX モデルはヒト癌の臨床病態に極めて近い病態を示し、多くの癌において病態解明や新規治療法開発のみならず個別化医療にも最適なモデルとされている(Hoffman, R.M., Nat. Rev. Cancer 2015;15: 451-452)。胆道癌の PDOX モデルは未開発である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、胆道癌の病態解明および新規治療法開発のための最適なモデルとしてヒト胆道癌の臨床病態に極めて近いと考えられる胆道癌の PDOX マウスモデルを確立することである。

3. 研究の方法

胆道癌手術患者の手術標本から採取したヒト胆道癌組織を2時間以内にヌードマウス (CAN. Cg-Foxn1nu/CrICrlj) の皮下に移植した。別の胆道癌手術患者の手術標本から採取したヒト胆道癌組織を2時間以内に Jak3/Rag2 欠損マウスの皮下に移植した。ヌードマウスの皮下で継代した腫瘍を、同所性移植としてヌードマウスの胆管内に移植した。ヌードマウス胆管を切開し腫瘍を胆管内に挿入した後、10-0 ナイロンで胆嚢切開部を連続縫合閉鎖を行った。ヌードマウスの皮下で2回継代した腫瘍を、同所性移植としてヌードマウスの胆嚢内に移植するモデルを作成した。マウス胆嚢内への移植は、マウス胆嚢を切開し2mm角の腫瘍を胆嚢内に挿入した後、10-0 ナイロンで胆嚢切開部を連続縫合閉鎖を行った。また同じ腫瘍を、ヌードマウスの皮下に移植した。



4. 研究成果

胆道癌患者腫瘍のヌードマウスでの初回皮下生着には 8~10 ヶ月要し、生着率も 10%程度であった。胆道癌患者腫瘍の Jak3/Rag2 欠損マウスでの初回皮下生着には 1~2 ヶ月要し、生着率は 80~100%であった。初回腫瘍の生着には Jak3/Rag2 欠損マウスがヌードマウスよりも適していると考えられた。

同所性移植として胆管に移植するモデルでは腫瘍の生着を確認できなかった。ヌードマウスの胆管径が 0.5mm 程度であり移植できる腫瘍量の少なさや手技的な不安定さが関係していると推察され、モデルとしての feasibility に欠くと判断した。

ヌードマウス皮下において 2 回継代したヒト胆道癌腫瘍のヌードマウス胆嚢への腫瘍移植による生着率は 80%であった。他臓器転移を 20%に認めた。ヌードマウス皮下において 2 回継代したヒト胆道癌腫瘍のヌードマウス皮下への腫瘍移植による生着率は 40%で、他臓器への転移を認めなかった。胆道癌の PDOX マウスモデル作成にあたり、胆嚢へ移植するモデルは技術的問題を解決する一つの選択肢となると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yoshikawa J, Takahara T, Kato Y, Sugioka A	4. 巻 6
2. 論文標題 Past, Present, and Future in the Treatment of Advanced Perihilar Cholangiocarcinoma: Future Perspective of Precision Cancer Medicine by Patient-Derived Orthotopic Xenograft (PDOX)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinics in Surgery	6. 最初と最後の頁 3038
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------