

癌細胞の誕生から癌病態のメカニズムを追いかける

鈴木 昇

(生命科学研究支援センター・機能ゲノミクス分野・動物機能ゲノミクス部門 准教授)

キーワード：肺癌、サルコーマ、悪液質、長期観察、CTスキャナー

用途：予防薬、治療薬の新規スクリーニング系、機能性食品の評価系

企業へのPRポイント：

■ ヒト癌の発症プロセスに近い遺伝子改変型の癌モデル動物を用いて、癌の発生と病態を分子、細胞、動物個体レベルで総合的に研究しています。

☆ 癌の予防、診断、治療のための新しい研究・開発システムを提供します。

研究シーズ

【研究タイトル】

遺伝子改変誘導型の非小細胞肺癌モデル動物の開発とCT解析

【研究の背景】

癌の治療法や予防法の開発が困難な主たる理由として、ヒトが遺伝学的に多様であること、癌細胞誕生の遺伝子変異の原因がきわめて多様であること、ヒトの臨床例による疫学的研究や試験研究には倫理的または経済的制約が大きいことなどの研究対象の複雑さや研究実施上の障害が考えられる。従って、研究には動物モデルが必須である。

【従来技術の問題点】

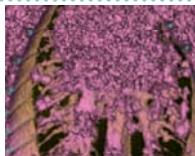
従来、癌研究用の動物モデルとして、ヒト癌から樹立し人工的な培養系に順化した癌細胞株を免疫不全動物に移植したモデルや大量の化学発癌物質を投与することによって腫瘍を誘導し作製したモデルが使用されてきた。ヒトの臨床癌では癌細胞が正常な健康状態において誕生し癌腫瘍塊を形成し、最終的に癌病態を形成していることを考慮すると、いずれの癌モデル動物もヒト癌を忠実に再現するのは難しい。しかしながら、自家癌を待つモデル動物とするには癌発生頻度が低いため膨大な数の動物を飼育しなければならず実用的ではなかった。

【解決手段(あるいは新規な点)】

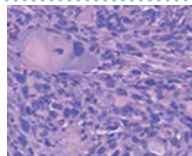
遺伝子改変技術の応用により、免疫不全動物も発癌物質も使用せずに、より自然発癌に近いプロセスを再現できる動物モデルを作製した。全身の細胞核内の遺伝子に完全休眠状態の活性型癌遺伝子(ヒトK-ras、N-ras、H-ras遺伝子など)を組み込んだ動物を作製し(Tsumura *et al*, 2006; Saito *et al*, 2007)、種々の臓器で腫瘍を誘導できる仕組みにした。

【新たな知見】

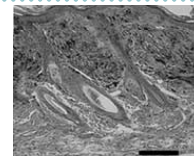
活性型ヒトK-ras遺伝子を肺で休眠状態を解除すると、ヒトと同等な非小細胞性II型腺癌を誘導することができた(図1a)。骨格筋において解除した場合は、遺伝背景に依存してサルコーマ(横紋筋肉腫)を発症した(図1b)。そのほか、活性型N-ras遺伝子を抹消神経細胞で解除するとニューロフィブローマというように(図1c)、種々の自家癌モデルを作製することができた。いずれも、ほぼ100%の頻度で正常個体において、短期間に再現できた。特に横紋筋肉腫モデルにおいては、癌悪液質の病態を再現することができた。また、肺癌モデルについては、動物用CTスキャナーを用いることによって、動物を生かしたまま腫瘍塊の形成プロセスを長期に追尾することに成功した。直径が0.5mm以下の微小腫瘍を検出し、腫瘍塊ごとに実験効果を評価することが可能であった。



a. 非小細胞性II型腺癌
(CT画像を3D化した像)



b. サルコーマ横紋筋肉腫
(病理組織)



c. ニューロフィブローマ
(病理組織)

- 自然発癌に近いプロセスを再現できる遺伝子改変誘導型動物モデルを作製した。
- 非小細胞性II型腺癌、サルコーマ(横紋筋肉腫)、ニューロフィブローマ等の自家癌モデルを作製した。
- 癌悪液質の自家癌・病態モデルを作製した。
- 動物用CTの利用で長期観察を可能にした。
- 移植癌モデル動物、化学発癌モデル動物では得られなかった知見を得ることが可能と考えられる。

連絡先： 社会連携研究センター

TEL&FAX: 059(231)9047

E-mail: liaison@crc.mie-u.ac.jp