

2022年4月8日

新潟大学

新規の膵臓発がんモデル動物を確立

—膵臓選択的な遺伝子導入による効率的なモデル動物—

膵がんは予後が不良で、有効な治療法の開発が喫緊の課題です。しかしこれまで、有用なモデル動物が存在しなかったことが、早期診断のためのマーカーや、治療法の確立が進まなかったことの要因の一つです。

今回、新潟大学医学部医学科総合診療学講座/大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野の上村顕也特任教授、同分野の柴田理（大学院生）、寺井崇二教授らの研究グループは、これまでに開発してきたハイドロダイナミック遺伝子導入法^(注1)によってがん遺伝子などを、膵臓に選択的に導入することで、野生型ラットの膵臓に効率的に発がんさせる方法論を確立しました。

【本研究成果のポイント】

- 膵がんは予後が不良で、有効な治療法開発のためのモデル動物の確立が重要です。
- 本研究グループがこれまでに開発した、膵臓選択的なハイドロダイナミック遺伝子導入法により、野生型ラットで、効率的な膵臓発がんモデルを確立しました。
- ヒト膵がん関連遺伝子である、KRAS^{G12D} 遺伝子^(注2)を導入し、ラットでヒト膵がんに近似する組織構造を持つ膵がんを発生しました。
- KRAS^{G12D} の遺伝子量や YAP 遺伝子^(注3) など他のがん遺伝子との組み合わせにより、遺伝子導入後、5週間で膵臓での発がんを誘導しました。
- 肝臓、皮下、リンパ節への転移、神経や周囲臓器への浸潤などヒト膵がんの経過を模倣するモデル動物です。

1. 研究の背景

膵がんは予後不良で、5年生存率はあらゆるがん腫の中で最も低く、多くが進行期で発見されます。切除不能な膵がんに対して、様々な化学療法や分子標的治療が検証されていますが、長期的な有効性を示すに至っていません。従って、早期診断法の確立、新規治療法の開発が喫緊の課題ですが、その開発のための有用な動物モデルが確立されていませんでした。そこで本研究グループでは、野生型ラットの膵臓に効率的にがんを生じる方法論の確立を目指しました。



真の強さを学ぶ。

新潟大学

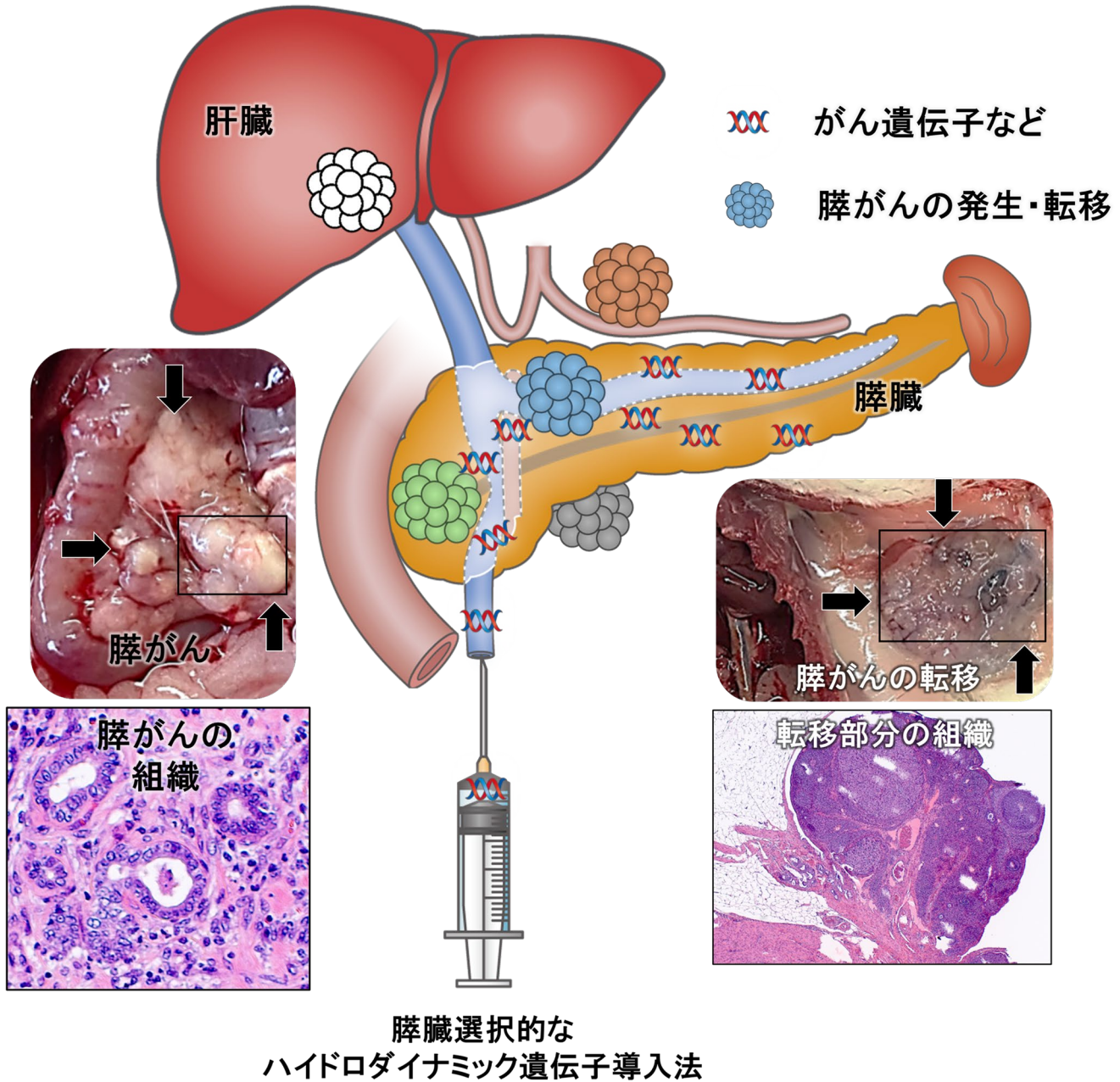
NIIGATA UNIVERSITY

II. 研究の概要

- ① 研究グループの上村特任教授らが開発した、水圧によって膵臓に選択的に遺伝子を導入する方法（膵臓選択的ハイドロダイナミック遺伝子導入法、特許第 6943427 号）を用いて、ヒト膵臓に関連する遺伝子（KRAS^{G12D}、など）を野生型ラットの膵臓に導入しました。
- ② 遺伝子量、遺伝子の組み合わせによって、膵臓に多彩な腫瘍を形成し、悪性度の高い組み合わせでは、遺伝子導入の 5 週間後に 80% 以上のラットにヒト膵臓がんを模倣する腫瘍を認めました。
- ③ また、肝臓、皮下、リンパ節などへの転移や、膵臓周囲の臓器への浸潤など、ヒト膵臓がんの臨床経過に近似する腫瘍の進展を認めました。
- ④ 分子生物学的解析により、この膵腫瘍細胞内のシグナル伝達もヒト膵臓がんを模倣していること、臨床現場で使用されている血清学的マーカーが上昇することを明らかにしました。

図 1. 膵臓選択的な遺伝子導入による膵がんモデル動物の確立

図 1



III. 研究の成果

野生型ラットに効率的にヒト膵がんを再現する動物モデルを確立し、その腫瘍が分子生物学的にもヒト膵がんを模していることが明らかとなりました。

このモデルを用いて、膵がんの早期診断マーカーの確立と様々な治療法の検証が可能になります。

IV. 今後の展開

本研究の成果で、膵臓発がんモデル動物を確立しました。膵がんの予後改善に向けた治療法や早期診断マーカーの開発研究に有用です。また臓器選択的な遺伝子導入法が効率的な動物モデル確立に結び付くことも明らかとなり、様々な臓器の難治疾患の病態解明や新たな治療の開発につながると考えます。

V. 研究成果の公表

本研究成果は、2022年3月28日、Molecular Therapy - Nucleic Acids 誌 (Cell Press、IF 8.886) に掲載されました。

論文タイトル：Establishment of a Pancreatic Cancer Animal Model using the Pancreas-Targeted Hydrodynamic Gene Delivery Method

著者：Osamu Shibata, Kenya Kamimura, Yuto Tanaka, Kohei Ogawa, Takashi Owaki, Chiyumi Oda, Shinichi Morita, Atsushi Kimura, Hiroyuki Abe, Satoshi Ikarashi, Kazunao Hayashi, Takeshi Yokoo, Shuji Terai.

doi : 10.1016/j.omtn.2022.03.019

用語解説

注1：ハイドロダイナミック遺伝子導入法

物理的な力（水圧）を利用して、遺伝子を対象臓器の血管から導入して、臓器の細胞で目的とする蛋白を発現させる方法です。著者らはこれまでにこの方法を用いて、肝硬変に対する遺伝子治療法研究や臨床応用するための大動物での検証、肝臓や膵臓など臓器選択的な遺伝子導入法を開発を重ねてきました。(Kamimura K, et al. Mol Ther, 2009; Kamimura K, et al. Mol Ther, 2010; Yokoo T & Kamimura K, et al. Gene Ther, 2013; Kamimura K, et al. Mol Ther Nucleic Acids, 2013; Abe H & Kamimura K, et al. Mol Ther Nucleic Acids, 2016; Kobayashi Y & Kamimura K, et al. Mol Ther Nucleic Acids, 2016; Ogawa K & Kamimura K, et al. Mol Ther Nucleic Acids, 2017)

注2：KRAS 遺伝子

がん遺伝子である ras ファミリーの1つで、細胞増殖シグナルを細胞の核に伝達して、細胞増殖を進めます。この遺伝子の変異（例 KRAS^{G12D}）ががん化の促進に重要な役割を果たしています。

注3：YAP 遺伝子

YAP (yes-associated protein) 遺伝子は、ヒトの様々ながんで機能している、がん遺伝子の一つです。転写因子として細胞増殖に関与します。ほかに、器官の大きさの制御や腫瘍の抑制を可能にする Hippo シグナル伝達経路によって阻害される、ことが報告されています。



本件に関するお問い合わせ先

新潟大学

医学部医学科総合診療学講座／

大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野

特任教授 上村 顕也（かみむら けんや）

E-mail : kenya-k@med.niigata-u.ac.jp