

癌の鶏卵モデル: 患者由来がんモデルと ナノ治療開発系としての可能性

玉野井 冬彦

京都大学、高等研究院
カリフォルニア大学ロサンゼルス校

癌を鶏卵の中でつくる癌の鶏卵モデルは簡便でかつ有望な動物モデルである。今までも癌の動物モデルとして使われてきたが、近年の個別医療の進展によりその価値が明らかになってきている。私の発表ではこのモデルの特徴、個別医療への応用、またこの系を使い新規ナノ粒子の解析を行った結果を報告したい。

このモデルを作るには有精卵を用いる。有精卵を10日間インキュベートし、殻に窓をあけ、鶏の胚をとり囲んでいるChorioallantoic membrane (CAM)の上にヒトの癌細胞を植えつくと3日後には癌ができる。非常に早く癌ができるのは栄養の高いCAM膜の環境と免疫系がまだ完全に確立されていないことによっていると考えられる。私達は卵巣癌、肺癌、メラノーマ、脳腫瘍の細胞を使い、鶏卵にヒトの癌を作ることに成功している [1]。できた癌の切片を作りトリクローム染色やVimentinに対する抗体を使った染色をおこない、できた癌がTumor microenvironmentを形成していることを確かめた。また、癌には多量の血管形成がおきていることがわかった。実際、鶏卵で作った癌と患者の癌をH&E染色で比較すると非常に似ていることが確認される。

私達は、最近、卵巣癌の患者のサンプルを鶏卵に植え付けることに成功した (City of Hope Cancer Centerのグループとの共同実験) [1]。患者の癌サンプルを小さく碎きCAM膜上に乗せてから4日後に鶏卵のなかで癌を作ることができた。また、鶏卵に抗癌剤を静脈注射すると、2, 3日後に癌が完全に消滅した。そこで私達はこの系をPatient derived chicken model (PDC model)と呼んでいる。このPDCモデルを用い、抗癌剤のスクリーニングを行うことができる。一連の操作が短期間でできるという点で他の患者由来のモデルに比べ利点が多いと思われる。それぞれの患者に適した抗癌剤をさがす、個別医療にユニークな貢献ができる系なのではないかと私達は考えている。

癌の鶏卵モデルは新規の癌治療を検証するアッセイ系としても有望と思われる。私達は、最近“Biodegradable PMO” (生体分解型メソポーラス有機シリカ) という新規のナノ粒子を開発している [2,3]。これらは約200 nmの直径の多孔性のナノ粒子で、粒子骨格に生体内で分解されるS-S結合などの有機成分を含んでいる。抗癌剤であるDoxorubicinを内包したBiodegradable PMOを血管に打ち込むことにより癌を消滅させることができる。鶏の胚から肝臓、腎臓、心臓、肺、小腸などを切り出して調べるとDoxorubicinのデリバリーによる毒性はみられなかった。フリーのDoxorubicinは強い毒性を示すことを考えると、この知見は興味深い。ナノ粒子を使うとDoxorubicinの毒性が見られないのは、抗癌剤が癌に選択的にデリバリーされているからと考えられる。実際にこの抗癌剤の持つ赤い蛍光を調べると、癌でのみ検出された。さらに、蛍光をもったナノ粒子の分布を調べると癌への顕著な蓄積がみられた。現在、新規ナノ粒子の選択的な癌蓄積についてさらなる検討を行っている。

癌の鶏卵モデルは、ヒトの癌のレプリカを短期間で鶏卵の中に作れること、安価であること (有精卵は一つ65円)、また簡便で大規模な実験に適していることなど、利点が多い。今後この系が広く使われることを期待したい。

【文献】

1. B.T. Vu et al. Chick chorioallantoic membrane assay as an in vivo model to study the effect of nanoparticle-based anticancer drugs in ovarian cancer. (2018) Scientific Reports in press.
2. J. Croissant et al. Biodegradable ethylene-bis(propyl)disulfide-based periodic mesoporous organosilica nanorods and nanospheres for efficient in vitro drug delivery. (2014) Adv Mater 26, 6174.
3. J. Croissant et al. Biodegradable oxamide-phenylene-based mesoporous organosilica nanoparticles with unprecedented drug payloads for delivery in cells. (2016) Chem. Eur. J. 22, 14806.



玉野井 冬彦

京都大学、高等研究院、物質-細胞統合システム拠点、特定教授

1977年 理学博士、名古屋大学理学部分子生物学
 1978年 ハーバード大学医学部、博士研究員
 1980年 コールドスプリングハーバー研究所、主任研究員
 1985年 シカゴ大学生化学部、助教授
 1993年 シカゴ大学生化学部、准教授
 1997年 カリフォルニア大学ロサンゼルス校、教授
 1996年 ジョンソン癌研究所シグナル伝達部門、部門長
 2008年 カリフォルニアナノシステムズ研究所、研究主任
 2017年 京都大学、高等研究院、特定教授