

In vivoゲノム編集による新規膵がんモデル動物の創出

小林 良 祐 [酪農学園大学/助教]

背景・目的

膵がんは予後不良で、特に北海道における死亡率は高い。新規治療法開発は喫緊の課題だ。従来の遺伝子改変マウスを用いた膵がん研究は、費用や時間、ヒト病態との乖離といった課題を抱えていた。具体的には、複数遺伝子改変マウスの交配による金銭・時間的コスト、膵臓全体への遺伝子変異導入による病態再現性の低さが問題だった。そこで本研究では、野生型マウスの膵管にCRISPR-Cas9溶液を送達し、膵管上皮細胞のみをIn vivoゲノム編集することで、よりヒト病態に近い新規膵がんモデルマウスの創出を目指した(図1)。

研究の成果

膵管上皮細胞への遺伝子導入を確かめるために、野生型マウスの膵管にEGFP(緑色蛍光タンパク質)発現プラスミドを注入しエレクトロポレーションを実施したところ、処置後

48時間で膵管上皮細胞でEGFP発現が認められた(図2)。続いて、ゲノム編集が発生するとEGFPを発現するレポーターマウスを用いて、膵管上皮細胞でのゲノム編集を試みた。処置後48時間で、膵臓の大部分を占める膵腺細胞でEGFP発現が認められたものの、膵管でのEGFP発現は観察されず、膵管上皮細胞でのゲノム編集を達成できなかった。また、処置によるマウスへの組織損傷も課題として残った。

将来展望

本研究ではIn vivoゲノム編集による膵がんモデルマウスの創出を目指したが、(1)膵管上皮細胞への遺伝子導入効率、(2)手術やエレクトロポレーション処置による組織損傷が課題となり、目的を達成することはできなかった。電気条件や手術アプローチの最適化によって引き続きモデル開発を継続したい。

一方、支援期間内では、本提案と同じIn vivoゲノム編集で樹立した子宮内膜がん発症モデルにおいて、本モデルをがん治療標的遺伝子のスクリーニングに応用できる可能性を示すことができた。これまで培養細胞に限定されていたCRISPRによる治療標的スクリーニング法を生体モデルにも拡大できることを示すものであり、膵がんモデルの開発と併せてがん創薬への貢献が期待できる。

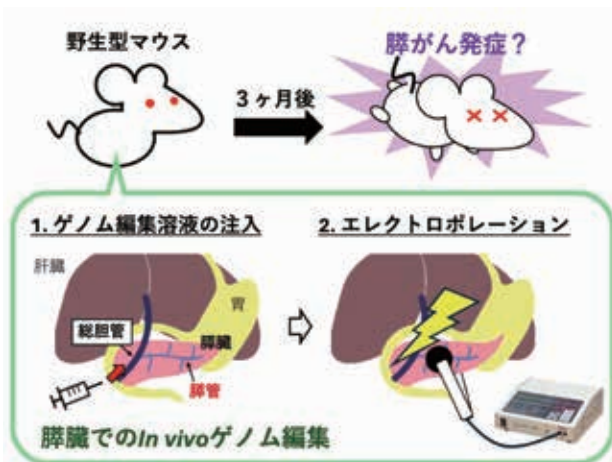
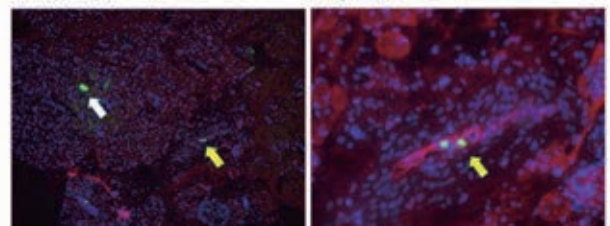


図1:本研究の目的と方法

膵管上皮細胞へのプラスミド導入試験

低倍率(x4)

高倍率(x40)



黄色矢印:EGFPが導入された膵管上皮細胞
白色矢印:EGFPが導入された膵腺細胞

図2:膵管上皮への遺伝子導入