

Effect of hydrogel-based scaffold material on preparation of patient-derived bladder cancer xenograft model

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2024-06-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山本, 武 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2003576

論文内容の要約

順天堂大学	博士(医学)	氏名	山本武
論文題名	Effect of hydrogel-based scaffold material on preparation of patient-derived bladder cancer xenograft model		
	患者由来膀胱癌移植モデルの作製におけるハイドロゲル足場材料の効果		

論文内容の要約 (1,000字~1,500字)

【目的】初診時膀胱癌の約70%は筋層非浸潤性膀胱癌(NMIBC)であり、経尿道的腫瘍切除と薬物療法により治療されるが、再発率が高く、一部で悪性度の高い筋層浸潤性膀胱癌(MIBC)に進行する。このため、NMIBCの段階で根治することが患者QOLにおいて重要であり、有効な治療薬の開発が望まれている。近年、本来の患者腫瘍の性質を維持した実験モデルとして、患者の腫瘍組織を直接動物に移植したPDXモデルが注目されており、NMIBCの創薬への応用も期待される。しかし、PDXモデル作製の難易は腫瘍により異なり、NMIBCのPDXモデルは報告例が少ない。移植成功率や成長速度に課題があることや、凍結保存した腫瘍組織からPDXモデルを作製する方法が未確立であることなどが原因と考えられる。本研究は、これらの課題解決における足場材の有用性を検討することを目的とした。特に、再生医療などにおいて移植細胞の生着を支持する足場材として応用が進んでいるゼラチン/ポリエチレングリコールから成るGPハイドロゲルをPDX作製に応用することで、移植組織の性質を維持しつつ、移植成功率や成長速度を改善する可能性について検討することを目的とした。

【方法】NMIBC患者由来の腫瘍組織を数mm大に細切して直接免疫不全動物に皮下移植し、生育後に再び数mm大に細切し、STEM CELLBANKER に浸漬して凍結保存した。解凍後、無処理、または2種類の足場材(マトリゲル、GPハイドロゲル)にそれぞれ包埋した後に、免疫不全動物皮下に再移植し、移植片のサイズを経的に記録した。46日後に移植組織を摘出し、病理組織学的な評価を行い、それぞれの移植方法の特徴及び凍結前の組織との類似性を評価した。

【結果】移植46日後の移植片のサイズは、無処理群、マトリゲル群、GPハイドロゲル群で、それぞれ約5倍、約3倍、約6倍となった。移植46日後に移植片を摘出し、病理組織学評価を行ったところ、どの群においても凍結前の組織と比べ、腫瘍中央部の壊死領域の拡大が見られた。生残組織においても、無処理群では萎縮、核濃染、壊死などが散見され、足場材(マトリゲル、GPハイドロゲル)で包埋した群では凍結前組織と同等の形状を保つ傾向がみられた。移植片の周辺部は、GPハイドロゲルで包埋した群では凍結前組織と同様に形態が維持された血管が多く観察されたが、無処理群、マトリゲル群では、血栓が形成された血管が多かった。GPハイドロゲル群では足場材の残存が確認されたが、腫瘍周辺部位に限局し、組織内部への浸潤はなかった。一部はマクロファージの出現を伴っていたが、腫瘍サイズに影響を及ぼす程度のものではなかった。

【考察】PDX作製時にGPハイドロゲルを用いることで、無処理、または、マトリゲルを用いる場合に比べ、移植片のサイズ増加が大きい傾向が見られた。足場材を利用した群では、サイズ増加後の移植片の病理組織学的特徴は凍結前組織と同等であり、動物皮下で腫瘍の特徴を変化させずに腫瘍組織の成長を促進可能であることが示唆され、サイズ増加の観点ではマトリゲルに対し、GPハイドロゲルが優位であった。この理由として、GPハイドロゲルの細胞接着性や力学特性が、移植組織周辺の血管形成を促進したことなどが考えられた。病理組織学的には、特に悪性度が高い細胞のみが増殖している状況ではなかったが、免疫組織学的及び遺伝学的な性状確認は今後の課題である。本研究の成果は、NMIBCのPDXモデル作製において、移植した腫瘍組織の成長を促進できる新たな方法論を提示するものである。