

医 論 170

(別紙様式第3号)

## 論 文 要 旨

### 論文題目

**Establishment of a Novel Species- and Tissue-specific Metastasis Model of Human Prostate Cancer in Humanized Non-Obese Diabetic/Severe Combined Immunodeficient Mice Engrafted with Human Adult Lung and Bone**

(ヒト成人肺および骨を移植し、ヒト化した非肥満性糖尿病/重症複合型免疫不全(NOD/SCID)マウスを用いたヒト前立腺がんの種・臓器特異的転移モデルの確立)

氏名 米納 浩幸 印

【目的】前立腺がんは高率に骨に転移し、転移部位は造骨性変化を示すことはよく知られているが、その転移機序、転移巣における病態については十分解明されていない。ヒトがん細胞が浸潤・転移を起こすにはヒト臓器特異的微小環境が必要である。ヒト成人骨、肺を移植し、ヒト化した NOD/SCID (NOD/SCID-hu) マウスを用いて実験し、種・臓器特異的転移モデルの作製を試みた。

【方法】ヒト成人骨、NOD/SCID マウス骨、ヒト成人肺などをオス NOD/SCID マウスの背部皮下にそれぞれ移植し NOD/SCID-hu マウスを作製した。移植ヒト成人組織の生着を確かめるため移植後 4 および 16 週に生検し、移植片の組織学的検査を行った。移植後 3 から 4 週の時点で前立腺がん細胞株である LNCaP または PC-3 細胞を尾静脈よりオス NOD/SCID-hu マウスに注入した。がん細胞注入 8 週後に移植片とマウス組織を摘出し、腫瘍細胞の存在の有無を組織学的に




検査した。

【結果】 NOD/SCID マウスに移植したヒト組織は、移植後少なくとも16週間は正常形態を維持した。免疫組織化学的検討より移植ヒト組織の構成細胞ならびに周囲を取り巻く基質は、HLAクラスII抗体によって染色されるためヒト由来であった。転移実験においてLNCaP注入群は移植ヒト成人骨の35% (7/20)、PC-3注入群は65% (13/20) に転移を認めた。LNCaP注入群は移植マウス骨、マウス骨へは転移を認めず、PC-3注入群は移植マウス骨の5% (1/20)、マウス骨の15% (3/20) に転移を認めた。両群とも移植ヒト成人肺には転移を認めなかった。LNCaP注入群の10% (2/20)、PC-3注入群の25% (5/20) にマウス肺への転移を認めたが、転移巣は非常に小さなもの(1 mm<sup>3</sup>未満)であった。ヒト成人骨においてPC-3腫瘍は周囲に骨形成反応を伴わない溶骨病変を形成し、LNCaP腫瘍は造骨病変を形成し、骨吸収像は認めなかった。

【考察】従来より報告されている骨転移モデルは、すべてヒトがん細胞がマウス骨に浸潤・転移するものであり、宿主腫瘍間相互関係を忠実に再現しているとは言えない。本実験において、LNCaP、PC-3細胞は高率にヒト成人骨へ転移を起こすが、移植マウス骨ならびにマウス骨にはほとんど転移を起こさないことよりNOD/SCID-huマウスにおけるヒト成人骨への転移は種特異的であることが示唆される。さらに、移植ヒト成人骨には転移するが移植ヒト成人肺には転移しないという所見は、前立腺がん特有の臓器特異性を反映している。従ってNOD/SCID-huマウスにおけるヒト成人骨へのヒト前立腺がん細胞の転移は種・臓器特異的であり、本実験モデルが前立腺がんの骨転移機序の解明に関する基礎的研究に有用であると考えられる。

(別紙様式第7号)

### 論文審査結果の要旨

報告番号	* 課程博 論文博	第 号	氏名	米納 浩幸
論文審査委員	平成 13 年 12 月 27 日			
	主査教授	金谷 文則		
	副査教授	安澄 文興		
	副査教授	陣野 吉廣		
(論文題目) Establishment of a Novel Species- and Tissue-specific Metastasis Model of Human Prostate Cancer in Humanized Non-Obese Diabetic/Severe Combined Immunodeficient Mice Engrafted with Human Adult Lung and Bone				
(論文審査結果の要旨) 上記論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義と学術的水準について慎重に検討し、以下のような審査結果を得た。				
1. 研究の背景と目的 前立腺がんは高率に骨に転移するが、転移機序については十分解明されていない。腫瘍の増殖・浸潤・転移においては、血管新生や間質との相互作用が重要である。これまでに、免疫不全マウスへのヒトがん細胞の移植による疾患モデルが活用されてきた。しかしこのモデルでは、腫瘍血管や間質がマウス由来であるため、さらに再現性の高い転移モデルを作製することが困難であった。本研究は、ヒト成人骨を移植した NOD/SCID (Non-Obese Diabetic/Severe Combined Immunodeficient)マウスを用いて、ヒト前立腺がんがヒト成人骨に転移する再現性の高いモデルを作製するために行われたものである。				
2. 研究内容 オス NOD/SCID マウスの皮下へ、前処置なしで、ヒト成人骨、NOD/SCID マウス骨、ヒト成人肺を移植した。移植ヒト成人組織の生着を確かめるため移植後 4 および 16 週で				

備考 1. 用紙の規格は、A4 とし縦にして左横書とすること。

2. 要旨は 800 字~1200 字以内にまとめること。

3. \*印は記入しないこと。

移植片を摘出し組織学的検査を行った。

ヒト成人骨移植 4 から 16 週後において、皮下移植骨は生着し、ヒト骨芽細胞、破骨細胞が観察された。その骨髓腔には、ヒト造血細胞とリンパ球の存在が認められ、マウス血清中には 16 週にわたりヒト免疫グロブリンが検出された。移植骨骨髓内では、ほとんど全ての血管がヒト由来であり、その内皮細胞はヒト CD34、HLA-class II が陽性であった。移植後少なくとも 16 週間は正常なヒト成人骨の形態・機能を維持した。

次に、移植後 3 から 4 週の時点でヒト成人組織を移植しヒト化したマウスの尾静脈よりヒト前立腺がん細胞 (LNCaP, PC-3) を投与し、細胞投与 8 週後に組織を摘出し、腫瘍細胞の存在の有無を確認するために組織学的検査を行った。

転移実験において、LNCaP 注入群 (20 匹) では移植ヒト成人骨の 35%、PC-3 注入群 (20 匹) では 65% に転移を認めた。LNCaP 注入群では移植マウス骨、マウス骨への転移を認めず、PC-3 注入群では移植マウス骨の 5%、マウス骨の 15% に転移を認めた。両群とも移植ヒト成人肺には転移を認めなかった。LNCaP 注入群の 10%、PC-3 注入群の 25% にマウス肺への転移を認めたが、転移巣は非常に小さなもの (1 mm<sup>3</sup> 未満) であった。

組織学的検査にてヒト成人骨における PC-3 腫瘍は周囲に骨形成反応を伴わない溶骨病変を形成し、LNCaP 腫瘍は造骨病変を形成し、ほとんど骨吸収像は認めなかった。

### 3. 研究成果の意義と学術的水準

本研究では、前立腺がんの骨転移についてヒト成人骨を移植した NOD/SCID マウスを用いて詳細に観察しており、とくにヒト成人骨へのヒト前立腺がん細胞の転移は種・臓器特異的であり、前立腺がんの骨転移機序を解明する上で有意義であると思われる。この論文の研究内容は国際的に認められる高水準にあるものと判断される。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。