

筋層浸潤性膀胱癌に対するシスプラチンの薬効評価を目的としたゼブラフィッシュ異種移植モデルの基盤的開発

杉野 友亮¹、保 欣¹、宮地 志穂里¹、関戸 翔^{1,2}、
景山 拓海¹、佐々木 豪¹、田中 利男³、高野 敬志⁴、
中山 憲司⁵、孫 楽⁶、村川 泰裕^{2,6}、井上 貴博¹

¹三重大学大学院医学系研究科 腎泌尿器外科 ²京都大学高等研究院 ヒト生物学高等研究拠点 ³三重大学大学院医学系研究科 システムズ薬理学 ⁴北海道立衛生研究所 生活科学部 ⁵新潟医療福祉大学 生物医科学分析研究センター ⁶理化学研究所 生命医科学研究センター 理研-IFOM がんゲノミクス連携研究チーム⁶

【目的】筋層浸潤性膀胱癌の標準治療はシスプラチンベースの術前化学療法（NAC）後の膀胱全摘除術である。しかしながら NAC の奏効率は約 40%にとどまり、効果を予測するバイオマーカーの開発が求められている。我々は膀胱癌における新規バイオマーカーとして、ゼブラフィッシュ胚を用いた患者由来異種移植モデル（zPDX）を開発し、その妥当性について検討した。

【方法】膀胱癌細胞株をゼブラフィッシュ胚に移植し、薬効判定可能な実験系を確立する（STEP1）。患者由来組織を用いてマウス異種移植モデル（mPDX）を樹立し、zPDX と mPDX の薬効を比較する（STEP2）。筋層浸潤性膀胱癌患者に由来する膀胱癌組織をゼブラフィッシュに移植し、zPDX での薬効と実際のシスプラチンの効果や臨床転帰を比較する（STEP3）。

【結果と考察】STEP1 ではゼブラフィッシュへの移植手技を確立し、共焦点定量イメージサイトメーターを用いた画像評価系を確立した。シスプラチンの投与量についてはゼブラフィッシュ胚内のプラチナ濃度を測定することでその妥当性を確認した。膀胱癌細胞株へのシスプラチン感受性は *in vitro* と zPDX で一致しており、ホールマウント免疫染色でもその結果を支持するデータが得られた。STEP2 では mPDX に対して行ったシスプラチン投与試験の結果と、mPDX 由来腫瘍をゼブラフィッシュに移植した際の薬効判定結果が完全に一致した。STEP3 では患者由来組織をいったん凍結後にゼブラフィッシュに移植することに成功しており、今のところ 2 例のみではあるが、患者の臨床経過とも一致する結果が得られている。将来的には多施設共同研究とすることでさらに多くの症例で比較検討を行い、遺伝子発現解析による裏付けも含めて zPDX モデルの妥当性を示したいと考えている。