

# 分野開催セミナー

## 内分泌・代謝学共同研究拠点共催

# Modeling ovarian cancer in mice

## クリスパーを用いたユニークな卵巣癌モデルの作成

Date : 7月4日(木), 2019 16:00-17:30

Location: 生体調節研究所 1F Conference Room

### Yojiro Yamanaka, PhD

Associate Professor/Goodman Cancer Research Centre,  
Department of Human Genetics,  
McGill University, Montréal, Canada

卵巣癌は、女性の癌に関連した死亡において5番目の原因です。大多数の卵巣癌は上皮性卵巣癌であり、高悪性度漿液性癌（HGSC）は最も一般的で最も致命的な上皮性卵巣癌として知られます。過去10年間で、ほとんどのHGSCの起源細胞は卵巣上皮ではなく、卵管上皮内にあることが明らかにされてきました。しかしながら、HGSCは通常、進行した段階で診断され、疾患の進行を再現できる適切な動物モデルがないことから、初期のイベントは依然としてほとんど解析されていないのが現状です。私共のグループは最近、マウス卵巣癌モデルを生成するための独自の方法を開発しました。すなわち、*In vivo*卵管電気穿孔法、組織特異的Creを介した細胞系譜追跡法およびCRISPR媒介遺伝子改変技術を組み合わせ、4つの腫瘍抑制遺伝子を操作することにより、高度な転移性を示すHGSCモデル作成に成功しました。雌マウスでは、これら4つの遺伝子を標的とし、エレクトロポレーション後5ヶ月以内に卵巣腫瘍を、そして6ヶ月以内には腹膜転移を生じました。6ヵ月後、それらの雌の3分の2に腹水症の形成が観察されました。興味深いことに、ヒト卵巣癌患者と同様に、2つの転移パターン、すなわち粟粒状および非粟粒性の転移が観察されました。

我々の方法には、現存するマウス癌モデルに比べていくつかの利点があります。1) 多くの遺伝子の組み合わせ/修飾および宿主の遺伝的背景を柔軟に変えて試験することができる。2) 標的細胞のサイズおよび面積の制御を可能にしたこと（低頻度モザイクトランスフェクションパターンは、ヒト腫瘍形成の散発的な性質をよりよく再現している）。3) 遺伝子改変細胞を蛍光レポーターにより追跡することにより、腫瘍の発生および早期転移の解析が可能になった。4) 正常免疫力のあるマウスでの高転移性を示す卵巣癌モデルであること。