

II MRIの最新技術と未来展望—基礎編

7. がん創薬研究に役立つ前臨床MRI

山口 雅之 国立がん研究センター先端医療開発センター機能診断開発分野

がん動物モデルとMRI

新規抗がん剤を含む医薬品の研究開発において、動物を用いて薬効薬理作用、生体内での動態、有害な作用などを調べる試験のことを、前臨床試験または非臨床試験という。非臨床試験の結果、有効性が期待でき、安全性に問題がないと考えられた場合に、ヒトを対象とした臨床試験が実施される。

新規抗がん剤の非臨床試験では、従来、ヒトがんのセルラインを免疫不全マウスの皮下や臓器に移植するゼノグラフトモデルが利用されてきた。例えば、図1はヒト大腸がんの皮下ゼノグラフトモデルのMR画像である。皮下ゼノグラフトモデルは、培養したがん細胞をマウスの皮下に注射することにより、比較的簡便に作出でき、早ければ約1週間後に腫瘍の生着が確認され、実験に利用できる。

皮下ゼノグラフトは、容易に触知され、ノギスを用いて腫瘍のサイズを経時的に計測できる。皮下ではなく、がんセルラインの由来臓器に、例えば肝臓がんセルラインであれば肝臓に細胞を移植し作出する動物モデルは、同所移植モデルと呼ばれる。同所移植モデルは直接触知できず、ノギス計測が困難であるため、生物発光を利用した光イメージング、超音波やMRIといった断層画像法を利用し、腫瘍の生着や成長を観測する。

従来型のゼノグラフトモデルは、その作出技術や観測技術が成熟し、広く利用されてきた。しかし、ゼノグラフトは、必ずしもヒトがん病変に類似した組織構築にならず、その結果、動物モデルにおいて薬効が確認されても、ヒトがん病変において期待されていた薬効が確認されず、臨床開発に失敗する例が知られている^{1), 2)}。ゼノグラフトとヒトがん病変の組織構築の違いが顕著な例として、膵

臓がんのモデルが知られている。典型的なヒト膵臓がんは、乏血性腫瘍で、がん細胞の周囲に豊富な間質が存在する。他方、ヒト膵臓がんゼノグラフトでは、腫瘍細胞が密に増殖し間質は少ない組織構築を示すことが多い。そのため、ゼノグラフトではdynamic contrast-enhanced (以下、DCE)-MRI上、比較的早期から造影剤を集積し、高信号化する。これは、早期相で周囲膵臓と比較して低信号を示すヒト膵臓がんの典型例とは対照的である。組織構築や血液灌流の違いは、当然、病変における薬物集積やがん細胞に対する薬効に影響する。

このようなゼノグラフトモデルの欠点を克服するような動物モデルとして、遺伝子改変マウスモデル (genetically engineered mouse models: GEMMs) が注目されている。例えば、膵臓がんモデルでは、Lox-Stop-Lox (LSL) - *Kras*^{G12D}; LSL-*Trp53*^{R172H}; *Pdx1-cre*



図1 ヒト大腸がんの皮下ゼノグラフトモデルのMR画像

ヒト大腸がんセルラインを severe combined immunodeficiency (SCID) マウスの腰部皮下に移植し、9.4T装置 (BioSpec 94/20 USR: Bruker社製) を用い、時間分解能5秒にて同一断面を繰り返し撮像した。撮像開始20秒後、造影剤としてGd-DTPAを尾静脈より急速静注した。図は、マウス腰部の冠状断面を20秒ごとに表示している。造影剤投与後早期から腫瘍辺縁部に強い増強効果が認められ、腫瘍中心部は増強効果に乏しい。病理標本上、辺縁部には腫瘍細胞が密に増殖し、豊富な血管新生が認められた。一方、中心部は壊死に陥っていた。スケールバーは10mmを示す。