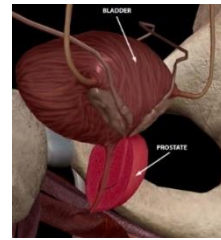


# 前立腺および男性生殖研究における 3D モデル

2021 年 5 月 13 日



## 強固な 3D モデルは重要なリサーチツールである

二次元(2D)細胞培養は、多くの理由から様々な研究プログラムの基本骨格である-それらは歴史的に十分に確立されており、単純で、さまざまな細胞型を培養する比較的安価な方法である。しかし、これらの系の細胞は平らで平面的な表面上で成長するので、それらは *in vivo* 組織または腫瘍の細胞構築を再現できず、これは創薬および毒性プログラムにおけるそれらの臨床的予測性を制限する。これにより、科学者はスフェロイドやオルガノイドのような、より複雑で生理学的に関連する 3D 組織モデルに投資するようになった。スフェロイドやオルガノイドは、より正確に *in vivo* 機構をモデル化できる。

スフェロイドおよびオルガノイドを形成するために 3D 培養で増殖した、正常および癌組織の両方由来の前立腺上皮細胞は、組織ホメオスタシスおよび疾患進行(すなわち、前立腺癌)を研究するための有望な *in vitro* モデルとなる。このブログでは、前立腺癌の研究から環境汚染物質の毒性影響の判定まで、幅広い研究領域にわたって 3D 前立腺モデルを用いてきた、過去数年間で特集した発表の一部をレビューする。最初のブログ投稿では、[Zhang 氏と Colleagues 氏](#)の投稿が特集された。著者らは、正常な前立腺管腔および乳管分化における CEACAM20 および CEACAM1 の役割を同定するために、ProstaLife™培地で培養した Lifeline の正常ヒト前立腺上皮細胞(hPrECs)からマトリゲルベースの *in vitro* 前立腺オルガノイドモデルを開発した。マトリゲル上の hPrEC 形成オルガノイドの表現型分析は、それらが正常な前立腺発達で観察される腺房出芽分岐形態形成によく似た球状のアンシニンおよび細管様構造を発達させることを示した。免疫蛍光染色およびノックダウン研究により、オルガノイドで観察される分化には CEACAM20 および CEACAM1 が必要であり、前立腺がんのイニシエーションを促すのはその機能喪失であることが明らかにされた。この *in vitro* モデル系は、正常な前立腺の形態形成を再現することが可能であり、したがって前立腺上皮の分化およびがんのイニシエーション機構を検討することを目的としたさらなる研究に十分適している。

2 番目のブログは [Hu ら](#)による研究で、前立腺幹細胞を同定・単離するための新規プロスタスフェアベースの BrdU(DNA インターカレート分子)標識保持アッセイ開発が強調された。不死化鎖仮説に基づくと、BrdU は、末端分化した娘細胞で希釈され最終的に失われる間に、ゆっくり循環する前立腺幹細胞の DNA に結合するはずである。まず、著者らは、幹細胞および前駆細胞に富むように ProstaLife 培地で増殖させた Lifeline の hPrEC に由来する 3D スフェロイド(プロスタスフェア)を樹立し、それを BrdU とインキュベートして希少な幹細胞集団を標識した。それらの幹細胞表現型は NT10B と KRT13 の免疫染色を用いて確認され、*in vitro* と *in vivo* 再生アッセイで実証された。最後に、著者らはこのアッセイを利用して、ヒト前立腺癌サンプル、結腸直腸癌(HCT116)および乳癌(MCF-7)細胞株由来の幹様細胞を標識して、遺伝学および分子解析を実施し、前立腺の恒常性および前立腺腫瘍形成に関与する機序を研究するために、前立腺幹細胞を単離するこの BrdU アッセイの有用性をさらに実証した。

[Prins](#)らは、広範な化学物質である慢性低用量ビスフェノール A (BPA)が前立腺上皮に及ぼす影響を明らかにしようとした。この出版物の詳細については、別の Lifeline ブログで紹介されています。著者らは、BPA を投与された Sprague-Dawley ラットのセットにおける前立腺の組織病理学を評価し、上皮幹細胞および前駆細胞の挙動に対する影響を調べた。著者らは、ヒト細胞を用いた動物モデルにおけるそれらの知見を確認するために、上記の [Hu](#)らによって記載されたヒト前立腺スフェア BrdU 標識保持アッセイを利用して、BPA 曝露に由来の幹細胞および前駆細胞動態を濃縮し、評価した。2.5mM の BPA に 7 日間曝露した Lifeline の hPrEC から作製した 3D 前立腺スフェアは、25 nM の BPA およびビヒクル対照と比較して、より長期の BrdU 標識細胞数が増加した。BPA の 10 倍高用量(25 nM)は、正常な前立腺幹細胞および前駆細胞の動態を破壊することが示され、著者らはこれが前立腺がんリスクの増加に何らかの役割を果たしうると推測している。

2020 年 9 月に著者らのブログで特集された最終的な研究では、環境毒素である無機ヒ素(iA)が前立腺の恒常性および腫瘍形成に及ぼす影響についても検討する。著者らは、Lifeline の正常な hPrEC に由来する 3D 前立腺非球体から前立腺幹細胞および前駆細胞を単離し、その細胞を inorganic arsenic (iA)に曝露して前立腺の恒常性に対する影響を研究した。環境関連用量の iA (1 $\mu$ M)にて、ホメオスタシスに影響を与え、細胞増殖の増加、上皮分化の抑制、および KEAP1/NRF2 経路を含む発癌経路の活性化で発現した。iA は、リソソームの酸性化における機能不全を引き起こし、前立腺前駆細胞におけるオートファジーを妨げるようであり、このホメオスタシスにおける崩壊は保存され、後世代の娘上皮細胞に遺伝的に伝達され、このことは、それらを発癌性状態にしやすくし、個人を後年の前立腺癌を発症しやすくする可能性がある。

これらの研究は、Lifeline Cell Technology 社の製品を用いて可能となり、科学的結論を下すことができる正確な 3D 細胞モデルの重要性を強調している。正常ヒト前立腺上皮細胞または男性生殖細胞に関する詳しい情報は、下記リンクをクリックしてください:

<https://www.kurabo.co.jp/bio/celltissue/prostate/>

本記事の内容は Lifeline Cell Technology 社の website 内容を日本訳したものとなり、その内容・翻訳の精度について弊社では責を負いかねます。

原文・詳細は下記を参照ください。

<https://www.lifelinecelltech.com/blog/>