

学位論文の要約

三 重 大 学

所 属	甲 三重大学大学院医学系研究科 先進医療外科学講座 先端的外科技術開発学分野	氏 名	沖上 正人
-----	----------------------------------------------	-----	-------

主論文の題名

Intravital imaging of the effects of 5-fluorouracil on the murine liver microenvironment using 2-photon laser scanning microscopy

2 光子励起内視鏡を使用したマウス肝転移における 5-フルオロウラシルの効果の生体内イメージング

Masato Okigami, Koji Tanaka, Yasuhiro Inoue, Susumu Saigusa, Yoshinaga Okugawa, Y
uji Toiyama, Yasuhiko Mohri, Masato Kusunoki

Oncology Letters

Accepted 12-10-2014

主論文の要約

大腸癌は根治手術にもかかわらず、ステージⅡ/Ⅲの大腸癌患者の 25-50% は 5 年以内に再発する。大腸癌の再発および遠隔転移の最も一般的な部位は肝臓であり、大腸癌の予後改善のためには、肝転移を制御することが重要である。5-フルオロウラシル (5FU) は、現在の大腸癌治療ガイドラインにおいて key drug であり、外科的治癒切除を受けた患者の再発率を減らすと報告されている。

しかし根治術後の補助化学療法において、5FU が血中循環癌細胞 (CTC) から肝転移を形成するに至るまでの間、どのターゲットポイントに作用するかは、あきらかにされていない。

我々は、大腸癌肝転移形成後のマウスのモデルに抗癌剤を投与し、その形態学的変化を観察し報告してきたが、今回、転移形成前 (根治術後) の状態から肝転移が形成されるまでのマウス肝転移形成モデルを作成し、このプロセスにおいて、5FU を投与し肝転移がどのターゲットポイントで抑制されるかを観察し評価することとした。

2 光子レーザー走査顕微鏡は、1997 年に Denk 博士によって報告されて以来、様々な分野で応用されてきたが、肝臓などの分野においては、マウスの呼吸の

影響などから報告が少ない。当科では、organ-stabilizing system (Japanese Patent Application number; P2007-129723)を開発し、その呼吸の影響を最小限に抑え肝臓の観察を可能とした。さらに、肝臓や大腸、感染症の分野で報告を行ってきた。当科での、これまでのマウス肝転移モデルでは、緑色蛍光タンパク質トランスジェニックマウスに赤色蛍光タンパク質発現大腸癌細胞株 HT29 の肝転移形成後に抗癌剤投与し、時系列画像の報告を行ってきた。我々は、今回、大腸癌根治術後の状態に焦点を当て、CTC から転移形成までの転移プロセスを作成し、マウス肝転移モデルで検証した。さらに、腫瘍微小環境の化学療法に対する反応を評価するために、血管内の細胞数を voxel という単位で定量化し評価した。結果は、脾臓注入後数時間（初期段階）においては、腫瘍細胞の数は時間とともに徐々に減少することが明らかになった。コントロール群と 5FU 投与群とを比べてみたが、初期段階における血管壁付着の血管内腫瘍細胞数に有意差は認めなかった。しかし、血管外へ脱出した後（脾注後期）では、形態学的な差が観察された。5FU 投与により CTC の殺細胞や extravasation の抑制は認めなかったが、血管外脱出後、接着後の転移抑制は認めた。

癌細胞を脾注し CTC から肝転移を作成するモデルは、転移形成プロセスを検証するにあたり有用であった。二光子励起顕微鏡 (TPLSM) は、この転移巣での高倍率・高分解能画像での生体内可視化が可能であった。大腸癌肝転移形成プロセスを転移マウスモデルで検証することにより、転移の各ターゲットポイントにおける新たな癌転移抑制の新規抗癌剤候補の検出が可能となり、術後補助化学療法の改善が見込める可能性がある。