

Title	Evaluation of Tumor-associated Stroma and Its Relationship with Tumor Hypoxia Using Dynamic Contrast-enhanced CT and 18F Misonidazole PET in Murine Tumor Models( Abstract_要旨 )
Author(s)	Koyasu, Sho
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2016-03-23
URL	<a href="https://doi.org/10.14989/doctor.k19575">https://doi.org/10.14989/doctor.k19575</a>
Right	許諾条件により本文は2017-02-18に公開
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士 (医学)	氏 名	子安 翔
論文題目	Evaluation of Tumor-associated Stroma and Its Relationship with Tumor Hypoxia Using Dynamic Contrast-enhanced CT and $^{18}\text{F}$ Misonidazole PET in Murine Tumor Models (造影ダイナミック CT とフッ素 18 フルオロミソニダゾール陽電子放出断層撮像法を用いた、腫瘍間質の評価および腫瘍低酸素との関連性の評価)		
(論文内容の要旨)			
<p>腫瘍間質は、腫瘍組織の中で癌細胞の周囲に存在する活性化線維芽細胞や膠原繊維、炎症細胞からなる領域で、一見正常な構造に見えるが実際には癌細胞の浸潤を助ける、あるいは腫瘍細胞への薬剤の到達を妨げるなどの働きがあるとされ、新たな薬剤の標的として注目されている。また腫瘍間質は、悪性腫瘍の最も重要な予後不良因子の一つである「腫瘍低酸素」の原因でありかつ結果でもあるという細胞レベルでの報告もなされているが、その関連性は未解明である。従来腫瘍間質の評価は、摘出して免疫組織化学染色を行うことでしか評価する方法が存在しなかった。しかしながら腫瘍間質は線維組織が豊富であり、造影剤投与後は腫瘍細胞組織とは異なってヨード造影剤が貯留すると予想されるため、造影剤貯留量の時間変化を <b>double compartment model</b> を用いて解析することで腫瘍間質量を定量化できると仮説を立てた。</p> <p>仮説に基づき本研究ではまず腫瘍間質の定量画像化を造影ダイナミック CT の一つである灌流 CT を用いて試み、ついで同手法を用いて腫瘍低酸素との <b>in vivo</b> での空間的位置関係を検討した。3 種類の腫瘍細胞株、<b>BxPC-3</b>、<b>CFPAC-1</b>、および <b>U251</b> (各々順に腫瘍間質が豊富、中程度に存在、およびほぼ存在しないモデル) の皮下移植腫瘍に対して、灌流 CT とその 24 時間後以内に <math>^{18}\text{F}</math>-fluoromisonidazole (<b>FMISO</b>) PET を行い、摘出後の標本に対して免疫組織化学染色を行った。その後イメージングデータから、間質量を反映すると想定される定量的パラメータ <math>F_{is}</math> (<b>interstitium</b>) を定義し、腫瘍間質との相関を調べた。また、腫瘍低酸素に関連するパラメータとして、血流速度 <math>F_v</math> (<b>velocity</b>) も同データから算出した。イメージングおよび免疫組織化学染色の結果をクラスカル・ウォリス検定、ボンフェローニ補正下のウィルコクソンの順位和検定、ピアソンの相関係数を用いて解析した。</p> <p>摘出標本の免疫組織化学染色では、<b>BxPC-3</b> は全体に豊富な腫瘍間質が確認でき、<b>CFPAC-1</b> では周辺部のみに腫瘍間質が存在、<b>U251</b> では腫瘍間質は確認されなかった。腫瘍間質量を反映するイメージングパラメータである <math>F_{is}</math>、摘出標本の免疫組織化学染色のうち活性化線維芽細胞で陽性となる <math>\alpha</math>-SMA の陽性細胞の免疫染色結果と対比したところ、強い正の相関が得られた (<math>R = 0.83</math>, <math>P &lt; 0.0001</math>)。低酸素イメージングである <b>FMISO</b> の集積性は、<math>F_{is}</math> および既知の血流速のイメージングパラメータである <math>F_v</math> のいずれとも負の相関がみられた (おのおの <math>R = -0.58</math> および <math>-0.53</math>、いずれも <math>P &lt; 0.0001</math>)。</p> <p>本研究により灌流 CT は腫瘍間質を定量的に評価する方法として使用できることが示唆された。また腫瘍低酸素と腫瘍間質は相補的に存在していることが確認された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

腫瘍間質は治療抵抗性の原因のひとつと考えられ、新たな薬剤の標的としても注目されている。また悪性腫瘍の予後不良因子である腫瘍低酸素との関連性も示唆されているが未解明である。本研究では灌流 CT (**DCE-CT**) を用いて腫瘍間質量の定量化を試みるとともに、低酸素イメージングである  $^{18}\text{F}$ -ミソニダゾール (**FMISO**) PET と免疫組織化学染色の結果をふまえ、腫瘍間質と低酸素領域との関連性を検討した。

3 種類のヒト腫瘍細胞株 (**BxPC-3**、**CFPAC-1**、**U251**) を用いてマウスの皮下移植腫瘍モデルを作成し、**DCE-CT** と **FMISO-PET** を施行した。摘出後の腫瘍標本に対する免疫組織化学染色 ( $\alpha$ -SMA) により、腫瘍間質が **BxPC-3** では豊富に存在すること、**CFPAC-1** では中等度に存在すること、**U251** ではほとんど存在しないことを確認した。この免疫組織化学染色の結果と **DCE-CT** 上の定量的指標  $F_{is}$  とを対比したところ、強い正の相関が得られた。また **PET** における **FMISO** の集積は、 $F_{is}$  および **DCE-CT** 上の血流の指標  $F_v$  のいずれとも負の相関がみられた。これらの結果により、**DCE-CT** は腫瘍間質を定量的に評価できることが示唆された。また腫瘍間質と低酸素領域の分布は必ずしも一致しないことが確認された。

以上の研究は、腫瘍間質の定量画像化が可能であることを示すとともに、腫瘍間質と低酸素環境の解明に貢献し、治療抵抗性の克服に向けた新たな治療法の開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 28 年 1 月 14 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降