

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09475

研究課題名（和文）LCTFを活かした消化器癌新規イメージング法の開発

研究課題名（英文）establishment of novel imaging using LCTF for gastrointestinal cancer

研究代表者

磯本 一（ISOMOTO, Hajime）

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：90322304

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：消化器悪性腫瘍の高精度診断法開発を目指し、液晶チューナブルフィルタ（LCTF）を用いた実体および倒立型顕微鏡を作製して臨床的な有用性を検討した。5-ALA（5アミノレブリン酸）によるPDD（光線力学的診断）を利用するためにLCTF付属顕微鏡システムを用いて、がん細胞株及び腫瘍臨床検体の分光データ検出・データの分析を実施した。その結果、悪性腫瘍に固有の波長スペクトルデータを得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回得られた5-ALA（5アミノレブリン酸）および高分解能液晶LCTF付属顕微鏡システムを用いたPDD（光線力学的診断）における基礎データは、消化器悪性腫瘍の高精度診断法開発、すなわち悪性腫瘍の診断精度の向上・迅速化・自動化につながるものである。

研究成果の概要（英文）：With the aim of developing a high-accuracy diagnostic method for gastrointestinal malignant tumors, the clinical utility was examined by producing an actual and inverted microscope using a liquid crystal tunable filter (LCTF). In order to utilize PDD (photodynamic diagnosis) with 5-ALA (5-aminolevulinic acid), spectroscopic data of cancer cell lines and tumor clinical specimens were detected and analyzed using a microscope system attached to LCTF. As a result, wavelength spectrum data unique to malignant tumors could be obtained.

研究分野：消化器内科学

キーワード：光線力学診断 LCTF アミノレブリン酸 消化器悪性腫瘍 がん細胞株

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会を迎え胃癌の罹患数は未だ減少していない。早期胃癌の内視鏡診断において、存在診断や進展範囲の診断が難しい場合があり、多発癌の見逃しを防ぐ客観的な診断法の開発が望まれている。液晶チューナブルフィルタ (LCTF) は2次元画像に対する数~10 nmの波長幅で分光計測が可能であるため、波長データを画素ごとに取得し、高い分解能で画像化することが可能である。また、光線力学的診断 (Photodynamic diagnosis; PDD) は光感受性物質を体内に投与後、腫瘍に特異的に取り込まれた同物質に対して励起光を照射して発生する蛍光波長を検知することにより腫瘍を診断する方法である。光感受性物質として用いられる5-アミノレブリン酸 (5-ALA) は腫瘍細胞選択的にプロトポルフィリン IX (PpIX) に代謝される。

2. 研究の目的

LCTF を用いた実体および倒立型顕微鏡を作製し、5-ALA を用いた PDD により、腫瘍の波長スペクトル傾向データを検出・分析することで LCTF を基盤とした消化器悪性腫瘍の高精度診断法開発を目指す。

3. 研究の方法

内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) を施行する胃腫瘍の患者において、ESD を行う直前に光線力学的診断を目的とした内視鏡検査を行った。胃腫瘍と非腫瘍の部位から生検検体を採取し、LCTF を用いた波長解析器を用いて、蛍光スペクトラムを測定した。測定は580 nm~720 nmの波長に対して5 nmおきに測定し、複数回の測定を行うことで光減衰の効果を見積もった。また、ヒトの消化器がん細胞株16種類、ラット胃がん細胞株及びラット胃由来正常細胞株を用いて、*in vitro* PDD を実施した。具体的には、各細胞株を1 mM 5-ALA で処理し、4時間後に各培養細胞を遠心にてペレット化し、LCTF 顕微鏡で紫外光を照射し、蛍光強度を経時的に測定することで実施した。

4. 研究成果

臨床検体を用いた検討により、蛍光スペクトラムは、630 nmに主ピークを認め、660 nm~700 nmにやや広いピークを認めた。630 nmのピークは紫外光の照射によって急速に減衰したが、660 nm~700 nmのスペクトラムの平均値を600 nmのスペクトラム高で規格化した値は、630 nmのピークスペクトラムと比較すると光減衰の影響をあまり受けなかった。また、660 nm~700 nmのスペクトラムの平均値は630 nmの主ピークの値とよく相関していた。5-アミノレブリン酸を用いた光線力学的胃内視鏡診断において、670 nm~700 nmの平均のスペクトラム値を用いることは、630 nmのスペクトラム値を用いることに比べて、腫瘍と非腫瘍の鑑別において、光減衰の効果の小ささから、より有用な量と考えられる。この発見によって、5-アミノレブリン酸を用いた光線力学的胃内視鏡診断における客観性が大きく進歩する可能性があると考えられる。また、がん細胞株を用いた検討により、630 nmと670 nmに付近にピークのある分光スペクトルデータが得られ、かつ630 nm付近の蛍光強度の減衰に比べると670 nm付近の蛍光強度の減衰は緩やかであるデータも得られた。この結果より、630 nm付近と670 nm付近の蛍光を同時に測定することで感度を高められる可能性がある。

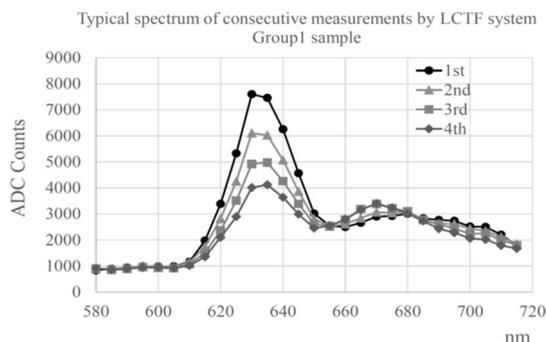
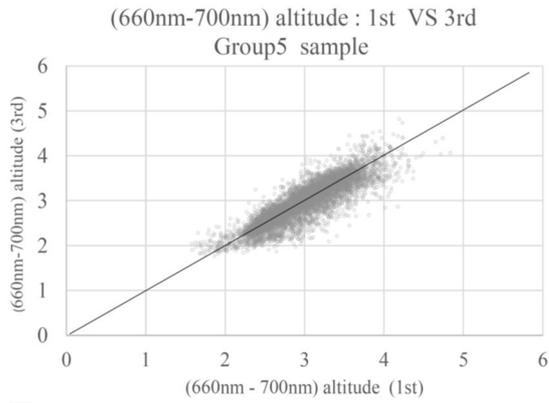
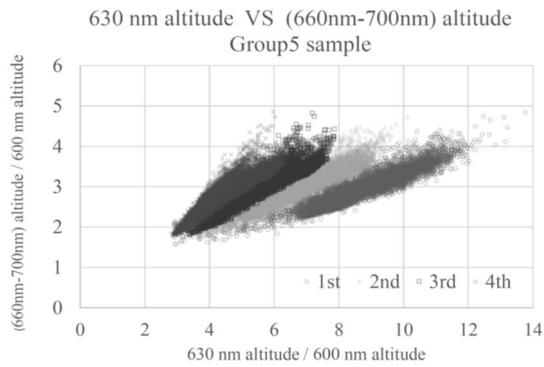


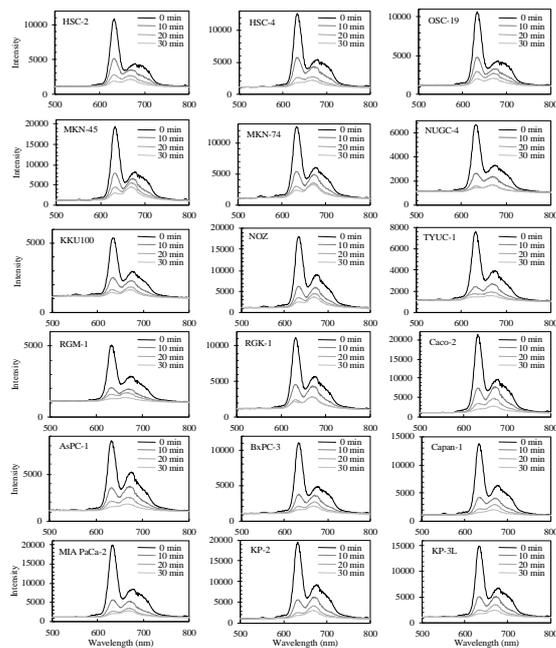
図1 Typical spectrum of consecutive measurements by LCTF system



☒ 2 (660 nm - 700 nm) altitude: 1 st vs. 3 rd



☒ 3 630 nm altitude vs. (660 nm - 700 nm) altitude



☒ 4 Comparison data of LCTF between eighteen cell lines

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yamashita T, Kinoshita H, Sakaguchi T, Isomoto H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Objective tumor distinction in 5-aminolevulinic acid-based endoscopic photodynamic diagnosis, using a spectrometer with a liquid crystal tunable filter.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Transl Med.	6. 最初と最後の頁 178-187
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21037/atm.2020.01.108.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山下 太郎, 池淵 雄一郎, 坂口 啄紀, 神田 努, 菓 裕貴, 河口 剛一郎, 八島 一夫, 萩原 久美, 松島 加代子, 中尾 一, 磯本 一
2. 発表標題 上部消化管レーザー内視鏡を用いた胃腫瘍に対する光線力学的診断（PDD）
3. 学会等名 第16回 日本消化管学会総会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山下 太郎, 池淵 雄一郎, 神田 努, 菓 裕貴, 河口 剛一郎, 八島 一夫, 萩原 久美, 松島 加代子, 中尾 一彦, 磯本 一
2. 発表標題 上部消化管レーザー内視鏡を用いた胃腫瘍に対する光線力学的診断（PDD）と、PDD の蛍光強度に影響を与える因子の基礎的検討
3. 学会等名 第39回日本レーザー医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下 太郎, 池淵雄一郎, 神田 努, 坂口 啄紀, 木下 英人, 磯本 一
2. 発表標題 胃癌を対象とした光線力学診断における臨床応用の取り組みと基礎的検討
3. 学会等名 PhotoDynamic Medicine PDM 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下 太郎, 池淵雄一郎, 神田 努, 吉田 亮, 河口剛一郎, 八島一夫, 荻原 久美, 松島加代子, 中尾 一彦, 磯本 一
2. 発表標題 光線力学的診断 (PDD) を可能にする上部消化管レーザー内視鏡
3. 学会等名 第32回日本レーザー医学会関西地方会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----