

令和 3 年 6 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08697

研究課題名(和文) 大腸癌肝転移に対する金ナノ粒子を用いた早期診断法と新規薬剤送達法の開発

研究課題名(英文) Investigation of early diagnosis and drug delivery using gold nanoparticle for mice model of colorectal liver metastases.

研究代表者

西村 隆一 (Nishimura, Ryuichi)

東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：90710864

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：研究成果の概要(和文)：大腸癌肝転移および肝細胞癌モデルマウスにおいて、独自に合成した金ナノ粒子造影剤を用い、高分解能CT撮影装置で微小腫瘍をin vivoで検出した。CT画像を解析した結果、微小腫瘍におけるEPR効果の相違を可視化できた。またCT撮像後、摘出した腫瘍組織に対し、血管新生に關与するマーカーを用いて免疫染色を行い、癌微小環境における血管新生の評価を行った。その結果、血管新生の違いが薬剤送達に影響する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臨床において、転移性肝腫瘍や肝細胞癌は早期診断が難しく、抗腫瘍薬の効果も限定的なため、予後不良な疾患である。先行研究では、動物実験での癌の早期検出は困難であった。本研究で用いた手法により癌の早期検出が可能となり、腫瘍の病理切片を用いることで病理学的解析もできるようになった。近年、血管新生阻害薬とがん免疫療法薬による抗腫瘍効果が注目されており、肝細胞癌においても2020年9月より本邦で保険収載された。肝臓における転移性腫瘍や肝細胞癌の癌微小環境における血管新生は早期の段階から生じることが示され、血管正常化と適切な薬剤送達による抗腫瘍剤の使用により、効率的な抗腫瘍効果が得られることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Micro cancers in mouse models of colorectal cancer liver metastasis (CRCLM) and hepatocellular carcinoma (HCC) were detected using high-resolution CT imaging device with gold nanoparticle contrast agent. The in vivo CT imaging showed that there is a difference between the EPR effects of the micro cancers in HCC and in CRCLM. We succeeded to obtain pathological sections of the micro cancers and immunohistochemistry of them were performed using angiogenesis markers of CD31 and SMA. As the result, it was suggested that differences in angiogenesis affect drug delivery in early stage of cancer.

研究分野：肝臓外科

キーワード：金ナノ粒子造影剤 マイクロCT ドラッグデリバリー 大腸癌肝転移 原発性肝細胞癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

食生活の欧米化に伴い大腸癌の罹患率が増加している。大腸癌の転移部位としては肝臓が多く、予後規定因子となっている。また、生活習慣病の増加に伴い、糖尿病や脂肪性肝炎を起因とする原発性肝細胞癌の頻度も上昇している。肝腫瘍は症状が生じにくく、また、多発することが多いため、進行した状態で見つかることも多く、診断時に外科的切除が不可能な場合も少なくない。臨床診断において X 線 CT 検査は汎用性が高く早期診断・治療が重要となる。また、近年においては癌組織へ効率的に薬剤送達を行う方法として、ナノ粒子による EPR 効果が注目されている。当研究室は独自に合成した金ナノ粒子を用いて微小癌の検出に成功してきた。本技術を用いることで、肝腫瘍の高精度診断と効率的な薬剤送達による診断的加療として臨床へつなげることを目的に研究を開始した。

2. 研究の目的

マウスの動物実験モデルを用い、金ナノ粒子造影剤を用いて微小肝腫瘍 CT イメージングを行う。また、金ナノ粒子による EPR 効果を応用することで、効率的な薬剤送達法を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

大腸癌肝転移モデルマウス、および非アルコール性脂肪性肝炎を起因として発生する原発性肝細胞癌モデルマウスを作成した。独自に合成した金ナノ粒子造影剤をマウスの尾静脈から投与し、高分解能 CT 撮影装置を用い、径数 100 μ m ~ 数 mm の微小腫瘍の CT イメージングを行った。また、得られた画像を 3 次元構築し、金ナノ粒子の集積量を評価し、各腫瘍に対するナノ粒子の EPR 効果を比較検討した。また、実際に画像検出された微小腫瘍を摘出して病理学的に評価した。血管新生関連因子の免疫染色を行うことで、各腫瘍における血管新生と EPR 効果との関連を検討した。

4 . 研究成果

大腸癌肝転移および肝細胞癌モデルマウスにおいて、金ナノ粒子造影剤を投与し高分解能 CT 撮影装置で微小腫瘍を *in vivo* で検出した。長径$500\mu\text{m}$以下の微小腫瘍から数 mm 程度の微小腫瘍の検出に成功した。CT 画像を解析した結果、微小腫瘍における EPR 効果の相違を可視化できた。また CT 撮像後、摘出した腫瘍組織に対し、血管新生に關与する SMA や CD31 のマーカーを用いて免疫染色を行い、癌微小環境における血管新生の評価を行った。その結果、血管新生の違いが薬剤送達に影響する可能性が示唆された。現在の実臨床においては肝細胞癌に対して抗 PD-L1 抗体と抗 VEGF 抗体の免疫療法も適応となっており、肝腫瘍に対する薬剤送達の検討に応用できる可能性が示唆される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Mineto Ohta, Norikazu Une, Masayuki Tokunaga, Narufumi Kitamura, Michiaki Unno, Takashi Kamei, Kohsuke Gonda
2. 発表標題 CT imaging using Au nanoparticle and pathological analysis for micro tumor in mouse model of hepatocellular carcinoma and liver metastases.
3. 学会等名 第79回日本癌学会 学術総会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 宇根範和、太田嶺人、北村成史、海野倫明、亀井尚、権田幸祐
2. 発表標題 Analysis of efficacy of Lenvatinib and radiation combination therapy for hepatocellular carcinoma using micro CT imaging
3. 学会等名 第79回 日本癌学会 学術総会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 宇根範和、太田嶺人、加藤智尋、猪瀬智也、徳永正之、高野真由美、柏館俊明、藤尾敦、中西渉、戸子台和哲、宮城重人、海野倫明、亀井尚、権田幸祐
2. 発表標題 肝細胞癌移植モデルマウスに対するLenvatinibと放射線の併用療法効果の高分解能CTイメージング解析
3. 学会等名 第56回 肝癌研究会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 西村隆一、宮城重人、戸子台和哲、中西渉、藤尾淳、佐々木健吾、宮崎勇希、笹嶋秀憲、海野倫明、亀井尚
2. 発表標題 高齢者の肝細胞癌に対する初回肝切除術の検討
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 西村隆一、宮城重人、戸子台和哲、藤尾淳、柿崎裕太、太田嶺人、小笠原弘之、海野倫明、亀井尚
2. 発表標題 肝細胞癌症例に対する術前治療が肝切除に及ぼす影響についての検討
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 太田嶺人、宇根範一、西村隆一、原康之、宮城重人、海野倫明、権田幸佑
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝炎を背景とした微小肝細胞癌の高感度検出および高感度病理解析
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 西村隆一、宮城重人、戸子台和哲、中西渉、藤尾淳、佐々木健吾、福岡健吾、内藤剛、海野倫明、亀井尚
2. 発表標題 腎機能障害を有するChronic kidney diseaseを伴う肝細胞癌患者に対する肝切除術周術期合併症への影響
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 西村隆一、宮城重人、戸子台和哲、中西渉、藤尾淳、福岡健吾、内藤剛、石田孝宣、海野倫明、亀井尚
2. 発表標題 Chronic kidney diseaseを併せもつ肝細胞癌症例に対するanatomical resectionとnon-anatomical resectionの比較
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 西村隆一、宮城重人、中西史、原康之、中西渉、清水健司、植松智海、柿崎裕太、松村宗幸、亀井尚、海野倫明
2. 発表標題 Validation of Hepatectomy for Choronic Kidney Disease Patient with Hepatocellular Carcinoma
3. 学会等名 第30回日本肝胆膵外科学会 学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 西村隆一、宮城重人、中西史、原康之、中西渉、清水健司、植松智海、熊田博之、海野倫明、亀井尚
2. 発表標題 80歳以上高齢者の肝細胞癌に対する初回肝切除術の検討
3. 学会等名 第73回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 西村隆一、宮城重人、中西史、戸子台和哲、中西渉、清水健司、福岡健吾、熊田博之、斎藤尚子、後藤昌史、亀井尚、海野倫明
2. 発表標題 当施設における生体肝移植ドナーの術後長期フォロー
3. 学会等名 第54回日本移植学会総会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 権田幸佑
2. 発表標題 疾患環境の理解とDDSがん病態のナノバイオイメージングとDDSへの展開
3. 学会等名 第34回日本DDS学会（招待講演）
4. 発表年 2018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
研究分担者	亀井 尚 (Kamei Takashi) (10436115)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	
研究分担者	原 康之 (Hara Yasuyuki) (50636008)	東北大学・医学系研究科・非常勤講師 (11301)	
研究分担者	権田 幸祐 (Gonda Kohsuke) (80375435)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------