

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：13701

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15312

研究課題名(和文) 超高感度化MRIによる5mm径膵癌検出プロトコルの構築

研究課題名(英文) Protocol development for detecting tiny pancreatic cancer using hyperpolarized DNP-MRI

研究代表者

野田 佳史(Noda, Yoshifumi)

岐阜大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60643020

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：マウスの右下肢に膵臓癌細胞株(MIA PaCa-2)を移植し、DNP-MRIの撮像を行い、その後放射線照射を行った。放射線照射後、DNP-MRIを用いて経日的な撮像を行った。得られたDNP画像からは、腫瘍内CmPのレドックス代謝速度とレドックスマップを算出した。マウスに対して、放射線治療を実施し、その前後においてDNP-MRI装置を用いたレドックス代謝イメージングおよび、MRIによる形態画像の観察を行った。結果、腫瘍の形態画像では、放射線照射後7日目においてもその変化を捉えることはできなかったが、腫瘍内のレドックス代謝は、放射線照射1日において有意に低下し、3日目ではさらに低下していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の結果より、レドックス代謝をイメージングバイオマーカーとする本技術は膵癌の早期診断および治療効果の早期判別に有効であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：MIA PaCa-2 cells were subcutaneously administered to the right leg of mice. In vivo DNP-MRI were performed at pre, 1, 3, 7 days after irradiation. Decay rate was calculated by the change in DNP image intensity. Redox map was obtained by the slope of the enhanced DNP image intensity using a custom Excel macro program DNP-MRI scanning of right leg was started immediately after intravenous injection of nitroxyl contrast agent, CmP. Pharmacokinetic DNP-MRI images were performed at 0.5, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 18, and 22 minutes after administration. Decay rate was significantly decreased at day 1 after irradiation compared to before irradiation. There was no change in tumor size even one week after irradiation.

研究分野：画像診断

キーワード：MRI 膵癌

1. 研究開始当初の背景

膵癌患者は年々増加しており、厚生労働省の平成 28 年悪性新生物の部位別死亡数によると年間 3 万人超が死亡している。これは肺、胃、大腸に続いて第 4 位である。膵癌は自覚症状に乏しいため、発見時には既に手術適応がなく最も予後不良な癌種として知られている。従って手術可能な微小膵癌をいかに検出・診断できるかが膵癌患者の予後を改善する重要な要因となる。2016 年に本邦の膵癌取扱い規約が改定され、T1 症例をさらに 5 mm 以下の T1a、5 mm 超 10 mm 以下の T1b、10 mm 超 20 mm 以下の T1c と細分化された。しかし T1b 以下、すなわち 10 mm 以下の膵癌の同定は現在の画像診断では極めて困難である。膵癌の存在診断は専ら造影 CT に頼っているが、造影 CT でも小膵癌の同定は困難であり、特に膵臓 MRI では 20 mm 程度の膵癌ですら確実に同定することはできていない。それ故、手術可能な微小膵癌を超高感度で検出できる MRI 診断法の開発が不可欠である。

我々はこれまで上腹部領域の画像診断を中心に研究を行ってきた。臨床上意義の深い膵癌の早期診断については、内科のみならず放射線医学領域でも関心があるものの、現状の膵臓 MRI 検査では約 20 mm 弱の手術可能膵癌を確実に同定することはできていない。2016 年に改訂された膵癌取扱い規約第 7 版において細分化された T1a 膵癌、すなわち 5 mm 以下の膵癌検出を目指し、既に我々は九州大学 先端医療イノベーションセンター (村田特任教授：ナノカプセル工学が専門) と共同で Neuropilin-1 と特異的に結合するナノカプセルの遺伝子クローニングに成功、大腸菌を使った大量発現系と精製法を確立している。このナノカプセルを利用した膵癌特異性 MRI 造影剤/抗癌剤の開発、臨床応用に向けた共同研究関係を築くことで、我々がこれまで行ってきた機能画像や MRI 研究との融合が可能となり、膵癌細胞を特異的に造影、治療する Theranostics への応用という本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、膵癌細胞に高発現している Neuropilin-1 を分子標的としたナノカプセルにガドリニウム造影剤を内包した高選択性膵癌 MRI 法と、電子スピンエネルギー (ラジカル) を利用し MRI の感度を劇的に増幅する動的核偏極 (Dynamic Nuclear polarization: DNP) -MRI による超高感度化法と融合し、直径 5 mm の小膵癌の検出と、腹膜播種巣や微小転移といった数 mm 単位の小病変の可視化の達成を目的とする。最終的には、本膵癌選択的高感度ナノカプセルに抗癌剤を内包し、膵癌への「選択」「高感度化」「治療」を兼ね備えたマルチ機能ナノタンパク造影剤/MRI 法による膵癌の Theranostics への展開を目指す、というものであった。

3. 研究の方法

生体内の酸化還元反応を鋭敏に検出できるニトロキシルプローブを用いて、DNP-MRI により膵癌腫瘍内のレドックス状態を可視化するため、ESR 励起時間を決定するためのファントム実験を行った。

マウスモデルでの検証では、マウス (Balb/C) の右下肢に膵臓がん細胞株 (MIA PaCa-2) を移植し、腫瘍径が 500 mm³ に達した時点で、それぞれのマウスに carbamoyl PROXYL (CmP) 投与後の in vivo DNP-MRI の撮像を行い、その後 5 Gy の放射線照射を行った。放射線照射後、in vivo DNP-MRI を用いて経日的な撮像を行った。得られた in vivo DNP 画像からは、腫瘍内 CmP のレドックス代謝速度とレドックスマップを算出した。

4. 研究成果

ファントム実験より、プローブの濃度が高くなるに従い、信号強度が上昇することを確認し、ESR 励起時間を 500 msec と決定した。

続いてマウスモデルを用いた検討に移った。膵癌細胞株は MIA PaCa-2 を使用し、DMEM+FBS 培地で培養後、1000000 個をマウスの右下肢に移植した。移植後 4 週、6 週、8 週にそれぞれ DNP-MRI 撮像を行い、CmP 代謝の経日的変化を観察した。プローブ投与後 30 秒後から信号強度が増強し、2 分後に最大信号強度を示した。

また、生膵癌移植モデルマウスに対して、放射線治療 (5Gy) を実施し、その前後において DNP-MRI 装置を用いたレドックス代謝イメージングおよび、MRI による形態画像の観察を行った。その結果、MRI による腫瘍の形態画像では、放射線照射後 7 日目においてもその変化を捉えることはできなかった。一方、腫瘍内のレドックス代謝は、放射線照射 1 日において有意に低下し、3 日目ではさらに低下していた。このことからレドックス代謝変動は腫瘍の形態的な変化に先立ち惹起されることがわかった。故にレドックス代謝をバイオマーカーとすることで、治療効果の早期画像診断への応用の可能性が示唆された。さらに膵癌腫瘍モデルマウスにおいて放射線照射量を変化 (2, 5, 10, 20Gy) させその後の早期のレドックス代謝変動を確認したところ、5Gy 以上においては、照射後 24 時間でレドックス代謝の低下を確認することに成功し、腫瘍サイズについては、照射後 21 日目において放射線照射依存的な治療効果を確認し

た。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 子安憲一
2. 発表標題 超偏極MRIを用いたレドックス代謝イメージングに基づく放射線治療効果の早期可視化へ向けた検討
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 子安憲一
2. 発表標題 膵癌移植マウスモデルを用いたレドックスイメージングの基礎検討
3. 学会等名 日本放射線学会 第165回中部地方会
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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------