

令和元年5月31日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10268

研究課題名(和文) 金ナノ粒子造影剤を用いた肝細胞癌の新規画像診断法の開発

研究課題名(英文) High Resolution Imaging and Pathological Analysis of Micro Tumor in Mouse Model for Non-alcoholic Steatohepatitis-associated Hepatocellular Carcinoma

研究代表者

原 康之 (Hara, Yasuyuki)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：50636008

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：肝細胞癌、特に非アルコール性脂肪性肝炎を背景とした肝細胞癌は近年増加傾向にある。しかし、病態は糖尿病や高脂血症などを含め多岐にわたり、解明されていないのが現状である。我々は、金ナノ粒子造影剤を用いることで、非アルコール性脂肪性肝炎モデルマウスにおける早期病変の検出を試みた。金ナノ粒子のEPR効果(Enhanced Permeability and Retention Effect)を用いることで、実際に1mm未満の微小癌の検出に成功した。さらに、それらの病変を病理切片として摘出することで、進行度に応じた病理解析が可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

既存のツールでは1mm未満の肝細胞癌の検出は困難であった。今回の研究で得られたように、より小さな肝細胞癌を同定し、解析することで、早期病変に特徴的な病態の解析を行うことが可能となる。このことは、腫瘍マーカーを含めた早期診断ツールの開発や、肝細胞癌の進行度に応じた治療へとつなげることができる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Hepatocellular carcinoma (HCC), particularly originated from the background of non-alcoholic steatohepatitis (NASH), has been on the rise in recent years. The carcinogenic mechanisms of NASH-HCC is difficult to understand because of its complications such as diabetes mellitus and hyperlipidemia. Then, early diagnosis of NASH-HCC is very important. We attempted to detect early lesions in NASH-HCC model mice by using gold nanoparticle contrast agents. By using the EPR (Enhanced Permeability and Retention Effect) of gold nanoparticles, it was actually successfully detected a micro-cancer less than 1 mm. Furthermore, pathological analysis according to the degree of progression was possible by removing those small lesions as pathological sections.

研究分野：肝胆膵外科学

キーワード：金ナノ粒子造影剤 非アルコール性脂肪性肝炎 肝細胞癌 EPR効果 高分解能CT解析装置

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌においては、治療方針の決定に関して高精度画像診断が重要である。一方、画像診断(CT、MRI、PET)において、微小癌の検出には限界があり、最も汎用性の高いCTでも検出能は5mm程度が限界であり、早期検出技術の開発が急務となっていた。

2. 研究の目的

肝細胞癌の早期診断技術の開発

3. 研究の方法

独自に金ナノ粒子造影剤を作製し、非アルコール性脂肪性肝炎モデルマウスに対して投与およびCT撮影することで、微小な自発性肝細胞癌の検出を行う。また、検出したものと同じ組織を摘出し、病理解析を行う。

4. 研究成果

マウスモデルにおいて1mm以下の微小肝細胞癌の検出に成功した。また、実際に検出した微小癌組織を摘出し、病理解析を加えることで、微小癌の段階から発癌因子の発現変化が生じていることが示唆された。肝細胞癌はheterogeneityが高い腫瘍であるため、早期の発癌状態を観察することができた点においては、非常に重要であると考えられた。今後は、発癌の進行度に応じて、どのように発癌関連因子が変化していくのかを観察することで発癌進行メカニズムの解明に寄与できると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 9 件)

太田嶺人, 徳永正之, 鳩山恵一郎, 北村成史, 海野倫明, 亀井尚, 権田幸祐
非アルコール性脂肪性肝炎モデルマウスを用いた微小腫瘍CTイメージングおよび病理解析
第77回 日本癌学会総会 2018年

Mineto Ohta, Masayuki Tokunaga, Yasuyuki Hara, Yohsuke Imai, Narufumi Kitamura, Takashi Kamei, and Kohsuke Gonda
X-ray CT imaging of micro hepatocellular cancer in Non-alcoholic Steatohepatitis Mouse Model
10th A3 Foresight meeting 2018年

権田幸祐
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
第34回 日本DDS学会学術集会 2018年

Mineto Ohta, Yasuyuki Hara, Kohsuke Gonda
High Resolution X-ray CT imaging of Vascular Structural Changes in Mouse Model of Spontaneous Hepatocellular Cancer
A3 foresight 8th meeting 2017年

太田嶺人, 原康之, 権田幸祐, 大内憲明
自然発症型肝細胞癌モデルを用いた腫瘍血管形成機序の解析
ナノメディシンセミナー2017 2017年

Kohsuke Gonda, Yasuyuki Hara, Mineto Ohta
Nano-bioimaging of Cancer and Peripheral Artery Disease Using X-ray CT and Fluorescence.
A3 fore sight 9th meeting 2017年

Mineto Ohta, Yasuyuki Hara, Kohsuke Gonda
High Resolution X-ray CT imaging of Vascular Structural Changes in Mouse Model of Spontaneous Hepatocellular Cancer
11th International Symposium on Nanomedicine 2017年

原康之、宮城重人、亀井尚
高度進行肝細胞癌に対する治療戦略 BCLC intermediate/advanced stage 肝癌に対する外科的
治療の検討
第 72 回日本消化器外科学会総会 2017 年

Mineto Ohta, Yasuyuki Hara, Kohsuke Gonda
High Resolution X-ray CT imaging of Vascular Structural Changes in Mouse Model of
Spontaneous Hepatocellular Cancer
10th International Symposium on Nanomedicine 2016 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：宮城 重人

ローマ字氏名：Miyagi Shigehito

所属研究機関名：東北大学

部局名：大学病院

職名：准教授

研究者番号(8桁)：00420042

研究分担者氏名：亀井 尚

ローマ字氏名：Kamei Takashi

所属研究機関名：東北大学

部局名：医学系研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：10436115

研究分担者氏名：権田 幸祐

ローマ字氏名：Gonda Kohsuke

所属研究機関名：東北大学

部局名：医学系研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：80375435

研究分担者氏名：大内 憲明

ローマ字氏名：Ohuchi Noriaki

所属研究機関名：東北大学

部局名：医学系研究科

職名：客員教授

研究者番号(8桁)：90203710

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。