

令和元年6月7日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K06852

研究課題名(和文) マルチモダルイメージングによる乳がん骨転移の浸潤・進展メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of infiltration and propagation mechanism of breast cancer bone metastasis using multimodal imaging

研究代表者

桜井 遊 (Sakurai, Yu)

東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：80451574

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：骨転移は、乳癌や前立腺がん、肺がんの転移部位として高頻度である。病的骨折に伴う疼痛や高Ca血症による意識障害など臨床的に問題となる症状が多く、骨転移を早期に診断し加療することが重要である。我々は、自発的に骨転移を引き起こす担癌マウスモデルを用いて、経時的に骨皮質と骨髄質の骨密度を測定し、骨転移の初期には、骨皮質への転移に先んじて骨髄質への転移が起こっていることを確認した。骨密度測定は、被ばく量が少なく低侵襲であり、低コストで測定できるため術後の定期的な検査には有用と考えられる。本研究で早期の骨髄転移を早期に診断することが可能となり、骨転移の浸潤・進展メカニズムの解明に有効と思われた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨転移は、癌性疼痛や骨折によるQOLの低下など患者にとって不利益となることが多く臨床上大きな問題となっている。これまで骨転移の診断にはX線による骨融解像や骨硬化像を確認することが一般的であったが、これは骨皮質への転移が進展した比較的進行した状態にならないと診断が困難であった。本研究では、骨皮質への転移に先んじて骨髄への転移がおこっていることを確認できた。骨密度測定は、低コストで低侵襲に行える検査であり、定期的に検査を行うことで、臨床的な症状が出る前の早期に診断し治療を開始することが可能である。また骨髄転移を早期に診断することは、未だ明らかになっていない骨転移のメカニズム解明にも有効と思われた。

研究成果の概要(英文)：Bone metastasis is a high frequency as a metastatic site of cancer like breast, lung and prostate cancer. It is important to diagnose and medical treatment of the bone metastasis at early stage because of many clinically problematic symptoms such as pain and hypercalcemia caused by pathological fractures. Using a cancer-bearing mouse model that causes voluntarily bone metastasis, we measured the bone density of the osteocortex and bone marrow. The research results showed us that at the beginning of the bone metastasis, the bone marrow metastasis occurred ahead to the osteocortex metastasis. It is considered useful for postoperative periodic examination because it can be measured at low cost and with no exposure.

In this study we could diagnose early bone marrow metastasis and it seemed to be effective in elucidation of the mechanism of invasion and propagation of bone metastasis.

研究分野：骨転移

キーワード：骨密度 破骨細胞 骨芽細胞

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

1. 研究開始当初の背景

骨転移は、乳癌のもっとも高頻度な転移部位の一つであり、骨転移に伴う骨折や高 Ca 血症は、患者の QOL や治療を大きく妨げる。そのため骨転移のメカニズムを知り、的確な診断法開発に結びつけることは極めて重要と考えられている。これまで、骨転移を早期に診断することは、比較的進行して症状が認められる程度の骨遊解像や硬化像が確認されないと困難であった。また骨転移の進展のメカニズムは、全身の原発巣の進展メカニズムと強く関連していると考えられているが、不明な点も多い。今回我々は骨密度を測定しこれらの解明を目指す。

2. 研究の目的

自発的に骨へ転移する担癌マウスモデルを作製し、主要な骨転移部である脛骨の骨密度測定を行うことで、早期に骨髄への転移を確認する

3. 研究の方法

高頻度で骨転移を起こす 4 T1 細胞を使用して担癌マウスを作成。経時的に in vivo で Micro-CT imaging を使用して、脛骨の骨密度を測定した。骨皮質と骨髄質の骨密度の経時的な変化を比較分析した。また臨床での CT 結果も検討しマウス実験結果との相関性について確認した。

4. 研究成果

マウス脛骨へ腫瘍細胞を移植したのちに撮影した 3 DCT イメージングにより、骨溶解像が認められた (図 1)。この段階では、IVIS による腫瘍の観測も可能であった (図 2)。



図 1
骨融解像

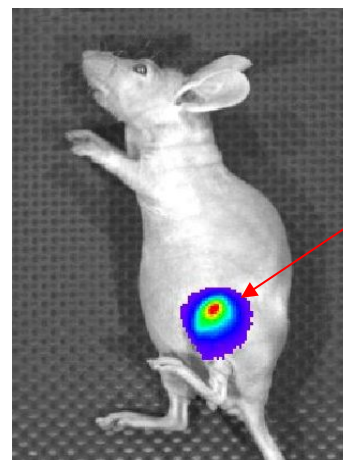


図 2
腫瘍

骨密度測定による評価では、骨融解像が出現する前の段階での骨髄転移の診断が可能となる。この方法を用いることで、これまで骨転移の診断で一般的に行われている CT や MRI、骨シンチによる方法と比較しより早期の骨髄転移を診断することができる。骨転移による骨折などの骨関連事象が出現する前に診断することで、骨転移患者の QOL の低下を予防でき有用と考えられた。

腫瘍細胞移植後に骨密度を経時的に撮影することで、骨皮質の骨密度低下に先立ち、骨髄質の骨密度低下が確認された。これらの結果は、病理学的検討からも確認することができた (図 3)。骨密度は、骨皮質より骨髄の方が転移に際して早期に低下することを確認できた。この傾向は、実臨床データ (図 4) でも確認することが出来た。

図 3

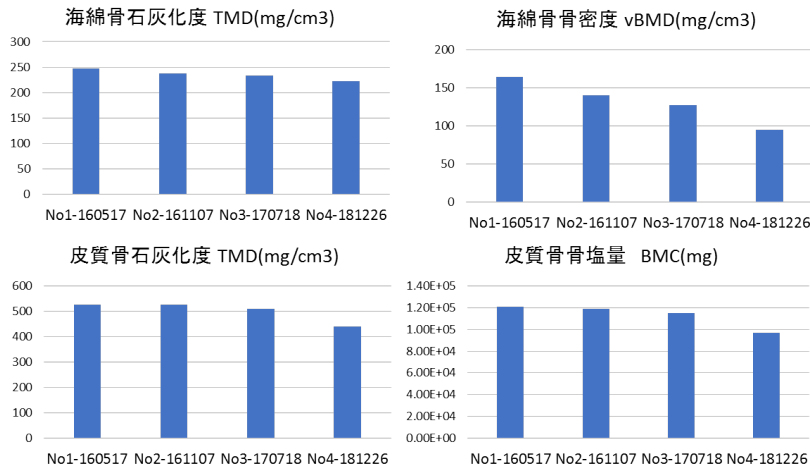
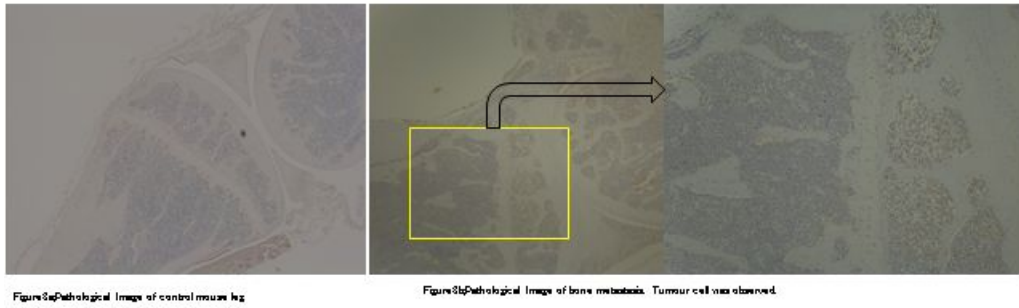


図 4

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

1. Hatoyama K, Kitamura N, Takano-Kasuya M, Tokunaga M, Oikawa T, Ohta M, Hamada Y, Tada H, Kobayashi Y, Kamei T, **Gonda K**. Quantitative analyses of amount and localization of radiosensitizer gold nanoparticles interacting with cancer cells to optimize radiation therapy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 508: 1093-1100 (2019).
2. Li T-T, Inose T, Oikawa T, Tokunaga M, Hatoyama K, Nakashima K, Kamei T, **Gonda K**, Kobayashi Y*. Fabrication and dual imaging properties of quantum dot/silica core-shell particles immobilized with gold nanoparticles. *Materials Technology* 33: 737-747 (2018).

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔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：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

研究分担者氏名：石田孝宣
ローマ字氏名：Ishida Takanori
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)：00292318

研究分担者氏名：多田寛
ローマ字氏名：Tada Hiroshi
所属研究機関名：東北大学
部局名：医学系研究科
職名：准教授
研究者番号(8桁)：50436127

(2)研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：