

令和 4 年 5 月 10 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08225

研究課題名(和文) 乳癌の酸化還元代謝に基づく早期診断法の開発

研究課題名(英文) Redox imaging of Breast Cancer Animal Model by DNP-MRI

研究代表者

野澤 麻枝 (Nozawa, Asae)

岐阜大学・大学院医学系研究科・特任助教

研究者番号：90802786

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：生体内のレドックス反応は生体内で繰り返される電子移動、すなわち酸化還元反応を示し、腫瘍の異常なレドックス状態が抗がん剤や放射線治療において抵抗性を示す原因となる知られている。本研究では、乳癌腫瘍モデルマウスを用いてレドックスプローブ/DNP-MRI法による腫瘍のレドックスイメージングに関する基礎研究を実施した。いくつかの乳癌細胞では、腫瘍内のネクロシスおよび血管の脆弱性に伴う、プローブ分布不全が観測された。一方自然発症乳癌モデルマウスにおいては、プローブが速やかに腫瘍全体に分布し明瞭なレドックス画像を与えることが明らかとなった。今後本技術による腫瘍の早期診断への展開が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、乳がんにおける創薬では、薬効評価までの時間短縮に伴う創薬過程の加速化とランニングコストの軽減、実臨床においては、早期の治療効果の予測による患者のQOLの向上が見込まれる

研究成果の概要(英文)：It is known that abnormal redox status of tumors is a cause of resistance in anticancer drugs and radiotherapy. In this study, we conducted basic research on redox imaging of tumors by redox probe/ in vivo DNP-MRI using a mouse model of breast cancer tumors. In some breast cancer cells, poor probe distribution were observed due to intratumoral necrosis and low vascularity. On the other hand, in a mouse model of spontaneous breast cancer, the DNP probe was rapidly distributed throughout the tumor and provided clear redox images. This technique is expected to be applied to early diagnosis of tumors in the future.

研究分野：放射線医学

キーワード：レドックス 乳癌 DNP

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年の分子イメージング技術の進歩により、これまでの画像診断の主目的であった形態観察に加え、腫瘍内の機能を可視化する研究が促進されている。しかしながら現在の医療では依然、形態に伴う抗腫瘍効果の診断が主流であり、診断までに数ヶ月を要するため、抗がん剤の効果が腫瘍形態に影響を及ぼさない場合には正確な診断ができないという問題がある。故に、病態と治療効果を早期かつ精密に診断できる方法が望まれている。生体内のレドックス反応は生体内で繰り上げられる電子移動、すなわち酸化還元反応を示し、腫瘍の異常なレドックス状態が抗がん剤や放射線治療において抵抗性を示す原因となることが知られている。

2. 研究の目的

本研究の目的は抗がん剤の治療効果を、腫瘍内の「レドックス代謝」に基づき、早期評価する新たな画像診断技術を開発することで、抗がん剤の治療効果を早期把握、治療計画の迅速展開を促し、不必要な抗がん剤による患者の副作用リスクの軽減と QOL 向上を目指すものである。そのために本研究では、MRI の感度を数十～数百倍増幅する動的核偏極 (DNP) MRI に基づくレドックス代謝イメージングにより抗腫瘍効果をレドックス代謝変動として時間空間的に可視化することを目的とする。

3. 研究の方法

In vivo DNP-MRI 装置：動的核偏極 (Dynamic Nuclear Polarization : DNP) -MRI は磁気共鳴イメージング法で、電子スピン (ラジカル) のエネルギーを核スピンへ遷移させ MRI の感度を最大 330 倍の高感度化できる。すなわちレドックスプローブが DNP 現象を促し、MRI の感度を上昇させることができるので、レドックスプローブの挙動を生体のレドックス代謝として検出する方法である。本研究では、16mT の永久磁石方式を採用した DNP-MRI 装置を用いて種々の実験を実施した。

腫瘍組織に適した高感度サーフェイルコイルの開発：腫瘍の形状に適合し高感度検出が可能となるフレキシブル局所検出器を作製し、レドックス代謝イメージングの検出精度を高めた。

乳癌モデルマウスの作製およびレドックスイメージング：乳癌モデルマウスは、BT-20 細胞もしくは MDA-MB-231 細胞をマウスの下肢に移植して作製した。腫瘍サイズが 500mm³ 以上を超えたマウスより実験に用い、レドックス感受性 DNP 造影剤として 300mM Carbamoyl-PROXYL を静脈内投与して DNP-MRI によるレドックスイメージングを施行した。自然発症乳癌モデルマウス (MMTV) マウスは腫瘍病理講座より供与されたマウスを用いて実験を実施した。

4. 研究成果

癌の形状と大きさに適合するサーフェイス型 ESR 照射コイルを作製して乳癌モデルマウスのレドックス代謝イメージングを施行した。BT - 20 細胞を移植した乳癌モデルマウスにおいて DNP プローブとして CmP を用いて DNP-MRI による検証を行った。DNP-MRI を用いたレドックスイメージングの結果結果、腫瘍径が 1cm を超えるサイズの腫瘍においては、レドックスプローブが分布出来ない領域が多くの系統の腫瘍に比べ大きいことが明らかになった。イメージング後に各腫瘍組織のホモジネート溶液を作製し、直接反応を電子スピン共鳴装置を用いて検討したが、腫瘍ホモジネートと CmP の直接反応においては、ラジカル減少は極めて低い明らかとなった。さらに、トリプルネガティブ乳癌細胞として MDA-MB-231-Luc を移植したモデルマウスを用いて DNP-MRI によるレドックスイメージングを実施した。本腫瘍モデルにおける CmP の分布は、BT-20 と同様に低かったが腫瘍内の一部の部位において CmP 由来の高信号を得ることに成功した。また腫瘍内への分布後の CmP は経時的に消失した。

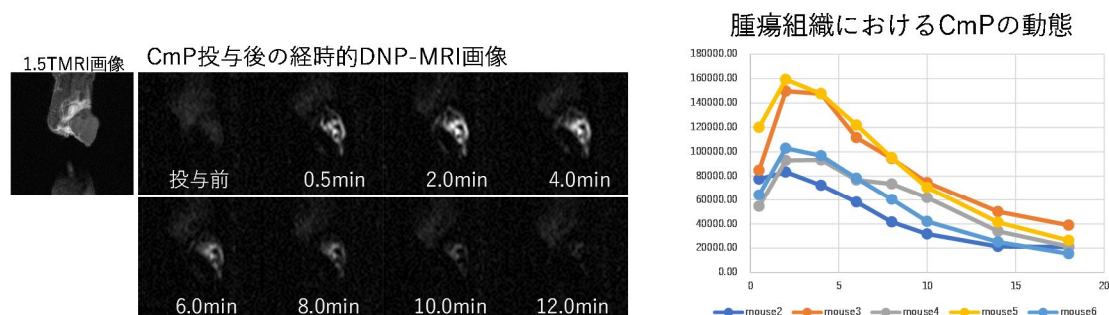


図 1. MDA-MB-231移植モデルマウスのDNP-MRIによるレドックスイメージング

これまでの乳癌モデルマウスにおいて腫瘍内の DNP プローブの浸潤が極めて低いことを考慮

して自然発症の乳癌モデルを用いた検討を追加して実施した。自然発症乳癌モデルマウスを用いた場合には、恐らく血管構築能の観点より CmP プローブ投与後、CmP は速やかに腫瘍組織全体に分布し、明瞭な DNP 画像を与えた。またその強度は時間と共に減衰した。本データを元に減衰速度画像(レドックスマップ)を作製したところ、腫瘍全体を表現するレドックス画像を得ることに成功した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	兵藤 文紀 (Hyodo Fuminori) (10380693)	岐阜大学・大学院医学系研究科・特任准教授 (13701)	
研究分担者	松尾 政之 (Matsuo Masayuki) (40377669)	岐阜大学・大学院医学系研究科・教授 (13701)	
研究分担者	田中 秀和 (Tanaka hidekazu) (30509782)	山口大学・大学院医学系研究科・教授 (15501)	

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