

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460964

研究課題名(和文) 潰瘍性大腸炎合併大腸癌の早期発見のための分子イメージングの開発

研究課題名(英文) Selective Imaging of Murine Colitis-Associated Dysplasia Using Activatable Fluorescent Probes

研究代表者

光山 慶一 (MITSUYAMA, KEIICHI)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：20200066

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)：潰瘍性大腸炎に合併する大腸がんの発見に、新たに開発したがんが光るプローブが有効か否かを検討した。潰瘍性大腸炎に合併する大腸がんの動物モデルの大腸標本や、外科手術で切除した患者さんの大腸標本にこのプローブを散布すると、数分後にがんの部位で強く光りだすことが明らかとなった。この研究により、新たに開発したプローブが、潰瘍性大腸炎に合併する大腸癌の内視鏡での早期発見に有用である可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：Patients with ulcerative colitis require repeated endoscopies for early detection of tumors, which, however, are frequently missed by standard colonoscopy. Ex vivo detection was performed by topical application of activatable probes to evaluate colitis-associated tumor lesions in mice and in humans. During ex vivo imaging, strong fluorescence signal was present in tumor. Circumscribed inflammatory lesion also had variable fluorescence but was lower in signal than tumor. The results clearly indicate clinical potential value of the probe for fluorescence-guided endoscopic detection of tumor associated with ulcerative colitis.

研究分野：炎症性腸疾患

キーワード：潰瘍性大腸炎 大腸癌 蛍光イメージング 分子プローブ

## 1. 研究開始当初の背景

(1)潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis:UC)の長期経過症例では大腸癌(以下 UC 関連大腸癌)を高率に合併するが、通常の大腸癌と発育過程・肉眼形態が異なり従来の内視鏡での早期発見は極めて困難である。

(2)現在 UC 関連大腸癌のサーベイランス内視鏡としては、ステップ生検と、狙撃生検とがあるが、いずれも満足できるほどの発見効果は得られていない。また、画像強調内視鏡にも期待が寄せられているが、内視鏡施行医の技量に多大に依存することからサーベイランスには不向きである。

(3)UC 関連大腸癌の早期発見のためには、従来法に比べて感度・特異度に優れ、しかも内視鏡医の技量に依存しないような、新たなモダリティの開発が急務である。

## 2. 研究の目的

新規に開発された癌細胞特異的蛍光プローブを用いた高感度蛍光イメージングの、UC 関連大腸癌での有用性を検討する。

## 3. 研究の方法

(1)UC 関連大腸癌モデルマウスでの評価 :UC 関連大腸癌モデルとして、デキストラン硫酸(DSS)とアゾキシメタン(AOM)を投与して作製したマウス(DSS/AOM マウス)と、自然発症モデルである T 細胞  $\beta$  受容体/p53 遺伝子二重欠損マウス(TCR  $\beta$  /p53 DKO マウス)を使用する。大腸を摘出し、粘膜面を表側にして迅速に固定し、粘膜表面に蛍光プローブ( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase (GGT)または cathepsin (CAT))を散布する。イメージアナライザー(Maestro™, CRI)を用いて癌部の発光状態を観察する。

(2)ヒト UC 関連大腸癌での評価 :ヒト UC 関連大腸癌の外科的摘出標本に抗体蛍光プロ

ーブを散布する。イメージアナライザーを用いて癌部発光状態を観察する。

## 4. 研究成果

(1)UC 関連大腸癌モデルマウスでの評価 : UC 関連大腸癌モデルである DSS/AOM マウスおよび TCR  $\beta$  /p53 DKO マウスの摘出大腸標本に GGT 蛍光プローブを散布し、イメージアナライザーで観察したところ、腫瘍部においては炎症部、正常粘膜部よりも有意に強い発光像が得られた。

(2)ヒト UC 関連大腸癌での評価 :

ヒト UC 関連大腸癌の一部でも検討可能であった。UC 関連大腸癌患者の手術標本に GGT 蛍光プローブを散布し、イメージアナライザーで観察したところ、マウスの場合と同様に、腫瘍部においては非主要部よりも強い発光像が得られた。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

Yoshioka S, Mitsuyama K, Takedatsu H, Kuwaki K, Yamauchi R, Yamasaki H, Fukunaga S, Akiba J, Kinugasa T, Akagi Y, Tsuruta O, Torimura T. Advanced endoscopic features of ulcerative colitis-associated neoplasias: Quantification of autofluorescence imaging. *Int J Oncol*. 査有, 48, 2016, :551-8. doi:10.3892/ijo.2015.3284.

Mitsuyama K, Niwa M, Takedatsu H, Yamasaki H, Kuwaki K, Yoshioka S, Yamauchi R, Fukunaga S, Torimura T. Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 査有. 22,

2016, : 1304-10. doi :  
10.3748/wjg.v22.i3.1304.

Kuwaki K, Mitsuyama K, Kaida H, Takedatsu H, Yoshioka S, Yamasaki H, Yamauchi R, Fukunaga S, Abe T, Tsuruta O, Torimura T. A longitudinal study of FDG-PET in Crohn disease patients receiving granulocyte/monocyte apheresis therapy. *Cytotherapy*. 査有. 18, 2016, : 291-9. doi : 10.1016/j.jcyt.2015.10.010.

Nagata S, Mitsuyama K, Kawano H, Noda T, Maeyama Y, Mukasa M, Takedatsu H, Yoshioka S, Kuwaki K, Akiba J, Tsuruta O, Torimura T. Endoscopic analysis of colorectal serrated lesions with cancer. *Intern J Oncol*. 査有. 2016 in press.

Mitsuyama K, Niwa M, Masuda J, Yamasaki H, Kuwaki K, Takedatsu H, Kobayashi T, Kinjo F, Kishimoto K, Matsui T, Hirai F, Makiyama K, Ohba K, Abe H, Tsubouchi H, Fujita H, Maekawa R, Yoshida H, Sata M; Kyushu ACP Study Group. Possible diagnostic role of antibodies to Crohn's disease peptide (ACP): results of a multicenter study in a Japanese cohort. *J Gastroenterol*. 査有. 49, 2014, : 683-91. doi : 10.1007/s00535-013-0916-9.

[学会発表] (計3件)

Yoshioka S, Mitsuyama K, Takedatsu H, Kuwaki K, Yamauchi R, Yamasaki H, Fukunaga S, Tsuruta O, Torimura T. Advanced endoscopic features of ulcerative colitis-associated neoplasias - Quantification of autofluorescence imaging. DDW-2016 (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) (ASGE). San

Diego, USA. 2016/05/21.

Yoshioka S (Fukunaga S), Mitsuyama K, Kuwaki K, Yamauchi R, Yamasaki H, Fukunaga S, Takedatsu H, Tsuruta O, Torimura T. A longitudinal study of FDG-PET in Crohn's disease patients receiving granulocyte/monocyte apheresis therapy. DDW-2016 (Meeting of the American Gastroenterological Association) (AGA). San Diego, USA. 2016/05/24.

Nagata S, Mitsuyama K, Kawano H, Maeyama Y, Mukasa M, Takedatsu H, Yoshioka S, Akiba J, Tsuruta O, Torimura T. Is it Possible to Identify Endoscopically the Colorectal Serrated Lesion With Early Cancer?. DDW-2016 (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) (ASGE). San Diego, USA. 2016/05/22

[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 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

○取得状況 (計0件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
取得年月日 :  
国内外の別 :

[その他]  
ホームページ等  
<https://www.hosp.kurume-u.ac.jp/medical/ibdc.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

光山 慶一 (MITSUYAMA, Keiichi)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：20200066

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：