

論 文 内 容 要 旨

題目 Epidermal growth factor receptor-targeted molecular imaging of colorectal tumors: Detection and treatment evaluation of tumors in animal models

(上皮成長因子受容体を標的とした結腸直腸腫瘍の分子イメージング：動物モデルにおける腫瘍の検出と治療評価)

著者 Yoshihiko Miyamoto, Naoki Muguruma, Shota Fujimoto, Yasuyuki Okada, Yoshifumi Kida, Fumika Nakamura, Kumiko Tanaka, Tadahiko Nakagawa, Shinji Kitamura, Koichi Okamoto, Hiroshi Miyamoto, Yasushi Sato, Tetsuji Takayama

令和元年6月発行 Cancer Science 第110巻6号1921ページから  
1930ページに発表済

内容要旨

大腸癌は全世界において主要な癌死亡原因の一つである。従来大腸癌に対する治療効果の判定には CT での腫瘍サイズの測定や通常内視鏡による原発巣の評価が行われてきたが、これらの方法では腫瘍のバイアビリティを正確に評価することは困難であった。また、通常の大腸内視鏡検査では腫瘍の15~32%が見落とされていると報告されており、検出感度の高い新しい内視鏡検査法の開発が求められている。

Epidermal growth factor receptor (EGFR) は大腸腫瘍の細胞表面に過剰発現する受容体型チロシンキナーゼであり、EGFR を標的とした分子イメージング法を開発することにより非侵襲的かつより高感度な治療の評価や腫瘍の検出が可能になると考えられる。そこで本研究では、大腸腫瘍に発現する EGFR を標的とした蛍光分子イメージングを試み、大腸腫瘍の治療効果の判定および、腫瘍の検出に応用しうるかどうかを検討した。

まず初めに、5種類の大腸癌細胞株に Alexa Fluor488 標識抗 EGFR 抗体 (AF-EGFR-Ab) を添加して共焦点レーザー顕微鏡下に蛍光強度を測定したところ、各細胞の蛍光強度は細胞表面の EGFR 数に有意な相関を示した。次いで、ヌードマウスにヒト大腸癌細胞株を接種し、尾静脈より AF-EGFR-Ab を投与して IVIS spectrum によりイメージングを行ったところ、腫瘍の蛍光強度は48時間後に

## 様式(8)

ピークに達し以後漸減した。担癌ヌードマウスに5-FUまたは vehicle のみを投与(対照群)した後に、AF-EGFR-Ab を静脈内投与してイメージングを行なったところ、5-FU 投与群では対照群に比べて蛍光強度が有意に低下した。5-FU 治療群の腫瘍組織を採取して HE 染色及び CEA の免疫染色を行ったところ、著明な壊死や繊維化ならびに CEA 陽性細胞の減少が認められた。治療前後の各腫瘍組織における CEA 陽性面積の減少率と蛍光強度の低下率は有意に相関を示し、蛍光強度の変化が腫瘍のバイオビリティを反映することが示唆された。一方、Azoxymethane 投与によりラット大腸腫瘍モデルを作成し、小動物用細径内視鏡を用いて大腸ポリープの内視鏡イメージングを行った。AF-EGFR-Ab をラットに注腸投与し、蛍光内視鏡下に観察したところ、大腸ポリープに特異的な蛍光シグナルを観察することができた。10 匹のラット大腸に形成された大きさ 2~3mm の腺腫性ポリープ計 6 個を、いずれも蛍光内視鏡下に観察することができた。

以上の結果より、EGFR を標的とした内視鏡分子イメージングは、大腸癌の治療における効果判定に有用であることが示唆されるとともに、大腸腺腫の検出感度を高めるための新たなモダリティとなり得ることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報告番号	甲医第 <b>1427</b> 号	氏 名	宮本 佳彦
審査委員	主査 原田 雅史 副査 西岡 安彦 副査 常山 幸一		

題目            Epidermal growth factor receptor-targeted molecular imaging of colorectal tumors: Detection and treatment evaluation of tumors in animal models  
 (上皮成長因子受容体を標的とした結腸直腸腫瘍の分子イメージング：動物モデルにおける腫瘍の検出と治療評価)

著者            Yoshihiko Miyamoto, Naoki Muguruma, Shota Fujimoto, Yasuyuki Okada, Yoshifumi Kida, Fumika Nakamura, Kumiko Tanaka, Tadahiko Nakagawa, Shinji Kitamura, Koichi Okamoto, Hiroshi Miyamoto, Yasushi Sato, Tetsuji Takayama  
 令和元年6月発行 Cancer Science 第110巻6号1921ページから1930ページに発表済 (主任教授 高山哲治)

要旨            大腸癌の治療効果判定にはCTでの腫瘍サイズ測定や内視鏡による原発巣の評価が行われてきたが、腫瘍のバイアビリティを正確に評価することは困難であった。また、大腸内視鏡検査では腫瘍の見落としが問題となっており、検出感度の高い内視鏡検査法の開発が求められている。一方、epidermal growth factor receptor (EGFR)は大腸腫瘍の細胞表面に過剰発現しており、EGFRを標的とした分子イメージング法は転移巣及び原発巣の治療効果を定量的かつ鋭敏に評価し、腫瘍を高感度に検出しうると考えられる。そこで本研究では、大腸腫瘍に発現するEGFRを標的とした蛍光分子イメージングを試み、大腸腫瘍の治療効果の判定、及び腫瘍の検出に応用しうるかどうかを検討した。得られた結果は以下のとおりである。

1. 5種類の大腸癌細胞株に Alexa Fluor488 標識抗 EGFR 抗体 (AF-EGFR-Ab) を添加して蛍光強度を測定したところ、各細胞の EGFR 数に相関して蛍光強度が増加した。
2. ノードマウスに大腸癌細胞株を接種し、尾静脈より AF-EGFR-Ab を投与したところ、移植腫瘍は特異的な蛍光シグナルを呈し、その蛍光強度は 48 時間後にピークに達した。
3. 担癌ノードマウスに 5-FU を投与した後に AF-EGFR-Ab を投与したところ、対照群に比べて腫瘍の蛍光強度が有意に低下した。
4. 5-FU 投与マウスの腫瘍組織を採取して HE 染色及び CEA の免疫染色を行ったところ、腫瘍の壊死ならびに CEA 陽性細胞の減少が認められた。治療前後の CEA 陽性面積の減少率と蛍光強度の低下率には有意な相関を認めた。
5. アゾキシメタン誘導ラット大腸腫瘍モデルに AF-EGFR-Ab を注腸投与し、動物用内視鏡にて大腸を観察したところ、2~3mm の腺腫性ポリープ計 6 個をいずれも蛍光内視鏡下に同定することができた。

以上より、EGFR を標的とした内視鏡分子イメージングは、大腸癌の治療における効果判定及び大腸腺腫の検出に有用であることが示唆された。本研究は、今後の大腸腫瘍の診断及び治療評価技術の発展に大きく寄与すると考えられ、学位授与に値すると判定した。