

学 位 論 文 要 旨

氏 名

宮本 俊輔



論 文 題 目

「Molecular imaging assisted surgery improves survival in
a murine head and neck cancer model」

(分子イメージング補助下手術は頭頸部がんマウスモデルに
おいて生存率を改善させる)

指 導 教 授 承 認 印

岡本 敦人



Molecular imaging assisted surgery improves survival in a murine head and neck cancer model

(分子イメージング補助下手術は頭頸部がんマウスモデルにおいて生存率を改善させる)

氏 名 宮本 俊輔

頭頸部がんは世界で 6 番目に多いがんであるが、その生存率はこの 30 年間ほとんど改善がみられていない。外科手術は放射線治療とともに頭頸部がんにおける主な治療の一つであり、切除断端の状態は重要な予後因子として知られているが、それにも関わらず断端への腫瘍近接もしくは腫瘍陽性は高率に生じることが問題点として挙げられる。これは、腫瘍進展が顕微鏡的に起こっていても切除範囲の決定は術者の視触診を通した主観的判断でなされることがや、頭頸部には重要臓器が多いため根治性と機能温存の釣り合いを取る事が難しいことによると考えられる。近年、分子イメージング (Molecular Imaging; MI) は生きた動物においてターゲットをリアルタイムに捕らえる低侵襲でポータブルな検査手段として広がってきている。したがって本法はがん手術中に顕微鏡的な腫瘍の進展範囲を検索する手段となりうると考えられた。今回我々は、MI を頭頸部がんマウスモデルに対して利用することにより、腫瘍切除の精度を向上してマウスの生存率が改善するかどうかについて検討した。

腫瘍の局在を調べるプローブとして緑色蛍光蛋白 (GFP) と赤色蛍光蛋白 (tdTomato) を発現する SCC VII 細胞株がそれぞれ作成された。同所性頭頸部がんマウスモデルは、腫瘍細胞を C3H マウスの口腔底に接種して作成した。切除後の残存腫瘍に対する MI の検出精度を調べるため、接種 6 日目に肉眼下での通常手術を行った 20 匹のマウスに対して即時のイメージングが施行され、蛍光シグナル残存有無と組織学検査の結果とが比較された。そして、治療介入としての MI の効果を検討するために、65 匹のマウスがランダムに通常手術群、MI 補助下手術群、コントロール (無治療) 群に分けられ、手術群においては接種 7 日目に腫瘍切除が施行された上で生存率が評価された。MI 補助下手術群では蛍光シグナルが検出されなくなるまで追加切除が行われたが、そのサブグループとして追加切除群と、初回切除のみで蛍光シグナルが検出されなくなった無シグナル群との生存率を比較することで、MI でガイドしながら行った追加切除の効果についても検討した。全ての生存率は接種後 60 日間の観察を行った上で Kaplan-Meier 法により算出された。

GFP と tdTomato を発現する SCC VII の比較では、イメージング下で前者の方が 25~90 倍強い蛍光を発したため以降の動物実験は前者の細胞株を用いて行った。マウスモデルにおいて、手術後に残存蛍光シグナルありと画像上で即時に判断されたものでは計測された蛍光強度も有意に大きく ($p < 0.001$)、即時判断での蛍光シグナル有無を MI における腫瘍有無の診断結果とみなすこととした。MI の診断結果と組織学的診断結果とを比較した腫瘍検出精度の検討では、MI の感度、特異度、陽性的中度、陰性的中度はそれぞれ 86%と 100%、100%、71%であり、肉眼的に見逃される残存腫瘍の検出に有用であることが示された。

治療効果の検討では、MI 補助下手術群の追加切除された検体の組織学検査において、86.4%が腫瘍陽性の診断でありまたそれらの中には 1mm 以下の顕微鏡的腫瘍も含まれていた。MI 補助下手術群の 60 日生存率は 37%であり、通常手術群、コントロール群のそれぞれ 5%、0%と比べて有意に良好であった (いずれも $p < 0.001$)。これは腫瘍が完全切除されたかどうかの確認において肉眼よりも MI の信頼性が高いことを示唆していると考えられた。サブグループ解析では、追加切除群の 60 日生存率は 33%と通常手術群に比べて有意に良好であり ($p < 0.001$)、無シグナル群の 42%と有意差を認めなかった ($p = 0.70$)。追加切除群ではもし追加切除がなされなければ理論的に全例が残存腫瘍によって死亡していた筈であり、この結果からは、MI 補助下手術群における生存率の改善には追加切除でのサルベージが寄与していることが示された。

術中における腫瘍進展範囲の評価は微少浸潤がある場合それを検知することは困難であるが、MI は 1mm 以下の顕微鏡的腫瘍も検出する高精度な検査である。またスキップ病変がある場合は組織学検査でも見落としうるが、リアルタイムに術野をイメージングできる MI はその欠点も補える可能性がある。今回の結果から、術中 MI は頭頸部がん患者の手術において腫瘍切除の精度を上げて生存率を改善させる有望な手段であると考えられる。しかしこの方法を実臨床に応用するためには、蛍光の組織透過性や画像解像度の低さ、腫瘍をいかに特異的にラベルするかなど、まだ解決すべき様々な問題があり、さらなる研究が必要と考えられる。