

審査の結果の要旨

氏名 宮田陽一

本研究は、従来の方法では擬陽性率の比較的高かった、肝臓外科領域の癌蛍光イメージングにおいて、癌細胞表面に高発現している γ -Glutamyltranspeptidase (GGT) と特異的に反応する新規蛍光プローブである gGlu-HMRG による蛍光イメージング技術を開発すること、また蛍光強度を測定することにより、癌の生物学的特性や予後の推定が可能かどうかを検討することの 2 点を目的としており、以下の結果を得ている。

1. 本研究では、肝細胞癌 50 結節、肝内胆管癌 8 結節、大腸癌肝転移 45 結節を用いた、gGlu-HMRG の蛍光イメージングで、肝細胞癌で 60%、腺癌(肝内胆管癌および大腸癌肝転移)で 100%の感度であることを示した。また特異度は癌種によらず、ほぼ 100%であることも示した。これらの反応は迅速かつ、可視光領域で起こることも示した。
2. GGT 活性阻害剤である、GGT inhibitor を添加した gGlu-HMRG での蛍光イメージングで、全例で蛍光発光を認めなかったことから、本新規蛍光プローブが GGT と特異的に反応していることを示した。
3. GGT1 抗体を用いた免疫染色では、gGlu-HMRG 蛍光イメージングの蛍光強度と GGT1 免疫染色の染色の程度には正の相関関係があることを示した。また GGT6 抗体を用いた免疫染色では、大腸癌肝転移症例において特異的に陽性であることを示した。
4. 大腸癌肝転移巣と癌原発巣の免疫染色では、GGT1 抗体、GGT6 抗体ともに染色の程度に正の相関があることを認め、原発巣での染色の程度が強い症例は、転移巣での染色の程度も強いことを示した。
5. 肝細胞癌症例では、蛍光強度の高い群で有意に、腫瘍マーカー(α フェトプロテイン)が高値であり、また顕微鏡的脈管侵襲陽性例が多く、予後因子との関係があることが示唆された。
6. 大腸癌肝転移症例では蛍光強度が高い症例で、無再発生存期間が有意に短く、蛍光強度と予後との関係を示した。

以上、本論文は新規蛍光プローブである gGlu-HMRG を用いることで、肝細胞癌、肝内胆管癌、および大腸癌肝転移の癌組織を迅速かつ高感度、高特異度で蛍光イメージングできることを示した。既存の蛍光イメージング方法と異なり、癌組織そのものを蛍

光イメージングしている点、蛍光シグナル強度から癌組織の病理学的特徴や再発リスクを予測できる可能性を示している点で新規性があり、今後の癌蛍光イメージングに重要な貢献をなすものと考えられる。またこれらの結果は蛍光イメージングを用いた肝臓外科手術において、治療成績の向上にも寄与すると思われ、学位の授与に値するものと考えられる。