

博士論文（要約）

プロテアーゼ活性検出赤色蛍光プローブによる
肺癌迅速イメージング

川島 峻

論文の内容の要旨

論文題目 プロテアーゼ活性検出赤色蛍光プローブによる肺癌迅速イメージング

氏名 川島 峻

第1章 序文

悪性新生物は日本人の死因の中で1位であり、その中でも原発性肺癌は日本人の悪性腫瘍の死因で1位の疾患である。原発性肺癌に対しては予後の改善を目指して積極的な外科切除が行われており、近年は80歳を超える高齢者、高度肺気腫を伴う低肺機能の症例、CT検診で発見される2 cm以下の末梢小型肺癌の症例の手術も増加傾向にある。これらの症例では、古典的な肺葉切除から部分切除や区域切除といった縮小手術を選択する症例が増えてきているが、肺の切除範囲を小さくするこれらの術式では腫瘍と切離断端との距離が短くなる可能性が高まり、局所再発の増加が懸念されている。縮小手術を支援する方法として多くの術中補助ツールが開発されているが、肉眼的に同定困難な腫瘍そのものを可視化する方法はまだ実用化されていない。断端近くの微小癌を肉眼で指摘する事は困難であり、また全ての断端を迅速病理診断に提出する事は現実的ではない。局所再発を減少させ、予後の改善を目指す為に、微小癌を認識出来る新たな補助診断の方法が求められている。同様に術中に認識出来なかったリンパ節転移が術後病理診断にて判明するケースや、播種病変が術後CTで明らかになるケースがあり、このような病変を術野で確認する事は、手術の方針決定、そして術後の治療方針に重要な役割を持つ。

蛍光プローブは標的分子と反応する事で、分子内が構造変化して強い蛍光を放出したり、波長が変わったりする等の変化を示す機能性の蛍光物質を示す。標的分子が生体内の代謝やシグナル伝達等に関わるものであれば、生体内の現象について蛍光を用いてリアルタイムに可視化する事が可能である。本学では癌に特異的に発現している酵素と反応し、蛍光物質が癌細胞に取り込まれ、強い蛍光として癌細胞を識別する事が出来る性質の蛍光プローブの開発を行っている。肺癌に対しては、 α -glutamyl hydroxymethyl rhodamine green (gGlu-HMRG) を用いた研究が今までに行われた。gGlu-HMRGは中性付近では無色透明であるが、癌細胞の膜上に発現している α -glutamyl transpeptidaseと酵素反応すると、 α 位のグルタミン酸が加水分解を受け、高蛍光性のhydroxymethylrhodaminegreen (HMRG)に変換される事で癌細胞を蛍光として認識する。gGlu-HMRGは腺癌、女性、非喫煙者においては良好な感度・特異度を示したが、全ての肺癌において蛍光を示すわけではなかった為、異なる波長、異なる標的酵素を用いたプローブを肺癌に適応する事で肺癌の術中迅速検出力を更に高める事が出来ると考え、新たな蛍光プローブを検索した。

第2章 新たな蛍光プローブの選出

本学医学部附属病院で原発性肺癌に対して手術を受けた患者から、同意を取得の上、切

除検体に含まれた腫瘍組織と正常組織を一部採取した。その組織を利用して、本学のプローブライブラリーから最良のプローブを選出した。

第3章 蛍光プローブの改良と評価

蛍光プローブの改良を行い、その改善点を評価した。

第4章 反応機序の同定と検証

選出蛍光プローブの反応機序について同定し、検証した。

第5章 考察

本研究の反応機序に携わる物質や蛍光プローブ選出の方法の妥当性につき、考察した。
また、選出したプローブの感度・特異度について文献的考察を行った。

現時点では限定的な検証に留まっているが、今後はより実践的な検証を行っていく事が期待される。

蛍光プローブの臨床での可能性は多岐に亘っており、今後の早急な臨床応用が期待される。