

審査の結果の要旨

氏名 小野山 温那

本研究は、東京大学大学院医学系研究科医用生体工学講座生体情報学分野の浦野泰照教授らが開発したペプチダーゼプローブを臨床応用するために、食道癌および胃癌のヒト検体を用いた検討を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 癌特異性の高いプローブを探索するために、ヒト生検検体に直接、種々の蛍光プローブを散布することでスクリーニングをおこない、食道扁平上皮癌に対しては DPPIV をターゲットとするペプチダーゼプローブが、高い癌特異性をもつことが示された。本プローブの感度、特異度、正診率は、プローブ散布 5 分後で、それぞれ 98.3%、74.0%、84.7%と優れた精度を示し、既存のデバイスに引けをとらない結果であった。
2. ESD 検体および手術検体を用いた蛍光イメージングでは、癌の存在範囲は病理結果と一致しており、DPPIV 免疫染色でも癌細胞における DPPIV の高発現を認めた。ただし、蛍光イメージングでは、炎症所見や異型細胞が存在する場合には偽陽性を示すことがあり、基底細胞側に癌細胞が局限し表層に癌細胞が存在しない場合は、偽陰性となる可能性が示唆された。また、ESD 後や CRT 後の遺残癌の評価は困難であり、食道胃接合部癌、切離断端、リンパ節転移の評価も現時点では困難であった。
3. 胃癌に関しては、腫瘍本体のほか、腹膜播種病変や洗浄腹水などでも検討をおこなったが、癌特異性の高いプローブを同定することはできなかった。

以上、本論文は種々のペプチダーゼを標的とした蛍光プローブを直接ヒト臨床検体に散布する手法でスクリーニングをおこない、食道扁平上皮癌では DPPIV 活性検出プローブが有用であることを明らかにした。従来の研究手法であれば、まず培養細胞を用いた実験をおこない、そこで有益な結果が得られた事象に対して、次にマウスなどの疾患モデル動物を用いた実験をおこない、その次に患者由来試料を用いた実験をおこなうというように、臨床応用されるまでには長い過程が必要であり、またその成功確率が低いことが大きな問題となっていたが、ペプチダーゼプローブを直接ヒト臨床検体に散布し、実際の生体での反応を観察するというライブイメージング法を用いることで癌特異的な標的酵素を発見することができた。この点において、本研究手法は今までにない新たな方法であり、非常に価値があると考えられた。また、DPPIV 活性検出プローブは、実臨床において食道扁平上皮癌の診断ツールとして非常に有用であると考えられ、AMED の橋渡し研究シーズ B に採用され、first in human に向けてプロジェクトを立ち上げたところである。以上の点から、本研究は学位の授与に値するものと考えられる。