

氏 名 李 麗

学位の種類 博士 (医学)

学位授与年月日 2011年3月25日

学位授与の条件 学位規則第4条第1項

研究科専攻 東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻

学位論文題目 リンパ節転移モデルの開発と早期転移画像診断への応用
Development of a novel lymph node metastasis model
and its application to early diagnosis of lymph node metastasis

論文審査委員 主査 教授 高橋 昭喜
教授 福田 寛 教授 小林 俊光

論文内容要旨

リンパ節転移の有無を正確に診断することが、治療成績の改善につながる。がんの治療成績の向上には、リンパ節転移巣を早期に診断できる新しい検出法の開発が必要不可欠である。リンパ節転移の早期診断システムの開発には、リンパ節転移モデルの開発と早期診断法の開発の二つが重要である。

リンパ節転移モデルでは、これまで様々な転移モデルが提唱されてきた。しかし、転移に要する時間、転移形成率、転移部位の再現性が低いために、転移プロセスを正確に捉えることが困難である。また、リンパ節転移の早期診断を目的にした医療用高精度画像診断装置の開発に必要な転移モデルの条件を満たすマウスモデルがこれまで存在しなかったため、リンパ節転移早期診断システムの開発が遅延されているのが現状である。

従来、臨床でおこなわれているリンパ節転移診断では、B-mode 超音波、computed tomography (CT)、および magnetic resonance (MR) imaging などの形態画像が用いられてきた。一般的なカットオフ値として、最小軸径 10 mm がリンパ節転移の判断基準にされているが、サイズ基準だけでは、リンパ節転移の見落とし (< 10 mm) や誤診 (> 10 mm; 炎症性腫脹リンパ節の場合) が多いと指摘されている。近年の高解像度診断機器および造影剤の開発にともない、良性結節と悪性結節を区別する新しい診断手法が注目されている。Dynamic contrast-enhanced computed tomography (DCE-CT)、dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI)、および Diffusion-weighted Magnetic resonance imaging (DW-MRI) などでは、血管の還流特性や、血管の透過性を機能画像として評価されているが、小さな転移巣の検出感度が低いのが現状である。

最近、超音波造影剤を用いた高周波造影超音波法が、がんの早期画像診断法や治療評価法の一つ

として注目されている。周波数帯域が 17.5・85 MHz の場合、空間分解能は約 30-85 μm 程度であるが、造影剤を投与することで分解能を 2.5 μm 程度まで高めことができ、解剖学的情報や分子的情報を一枚の画像に組み入れることができる。また、この手法では電離放射線を用いず、リアルタイムな画像情報を得ることが可能である。

本論文では、以上の現状を踏まえ、1) 画像診断に適する前臨床試験用リンパ節転移モデルの作製、および、2) 高周波造影超音波法を用いた早期診断法の概念を構築することによって、新しいリンパ節転移早期診断システムの開発をおこない、また、これに関連した医療技術やリンパ節転移の分子生物学的解明に寄与することを目的とする。

リンパ節転移モデルの作製では、ヒトのリンパ節と同等の大きさのリンパ節腫脹を示す MRL/MpJ-*lpr/lpr* (MRL/*lpr*) マウスを用いたリンパ行性転移モデルの樹立を試みた。鼠径リンパ節に腫瘍細胞を注射し、リンパ管を介して腋窩リンパ節に 100% の確率で短時間に転移可能なリンパ節転移モデルの作製に成功した。つぎに、蛍光観察法、生体発光イメージング法、病理組織学的評価法により、転移ルートを明らかにした。このモデルでは、リンパ管内に浸潤後の腫瘍細胞の動態や、転移先での腫瘍細胞の生着や増殖、浸潤の過程を、再現性が高く短時間に評価することが可能であり、イメージングの研究に有用であると判断される。

リンパ節転移早期診断システムの開発では、前述のリンパ節転移モデルを使用した。臨床応用されている超音波造影剤ソナゾイド(マイクロバブル)と高周波超音波を用いて、転移リンパ節内の3次元血管の抽出や、4次元的な血管密度の評価をおこなった。抗 CD31 免疫染色による転移リンパ節内の血管密度を評価することで、高周波造影超音波法による血管密度が転移リンパ節の早期診断に有効な判断因子になることを明らかにした。

以上の結果により、リンパ節転移の早期画像診断法の開発に適する腋窩リンパ節転移モデルの開発に成功した。マイクロバブルと高周波超音波を用いた血管構築システムでは、リンパ節内の血管密度の変化を経時的に評価することで現在の画像診断法で検出が困難であった最小軸径が 5 mm 以下の転移リンパ節の検出に成功することができた。また、ヒトと同等の大きさのリンパ節内での転移過程を可視化できることから、臨床におけるリンパ節転移の早期診断法の開発の可能性が示唆された。

審査結果の要旨

博士論文題名リンパ節転移モデルの開発と早期転移画像診断への応用.....
Development of a novel lymph node metastasis model and its application to.....
early diagnosis of lymph node metastasis.....

所属専攻・分野名医科学専攻・内科病態学講座量子診断学分野.....

学籍番号氏名 李 麗.....

リンパ節転移を早期に検出する事は患者の予後改善に大きな影響を及ぼすものと思われる。本研究は、1) 画像診断に適する前臨床試験用リンパ節転移モデルの作製、および、2) 高周波造影超音波法を用いた早期診断法の概念を構築することによって、新しいリンパ節転移早期診断システムの開発をおこなひ、また、これに関連した医療技術やリンパ節転移の分子生物学的解明に寄与することを目的とする。

リンパ節転移モデルの作製では、ヒトのリンパ節と同等の大きさのリンパ節腫脹を示す MRL/MpJ-*lpr/lpr* (MRL/*lpr*) マウスを用いたリンパ行性転移モデルの樹立を試みた。鼠径リンパ節に腫瘍細胞を注射し、リンパ管を介して腋窩リンパ節に 100% の確率で短時間に転移可能なリンパ節転移モデルの作製に成功した。つぎに、蛍光観察法、生体発光イメージング法、病理組織学的評価法により、転移ルートを明らかにした。このモデルでは、リンパ管内に浸潤後の腫瘍細胞の動態や、転移先での腫瘍細胞の生着や増殖、浸潤の過程を、再現性が高く短時間に評価することが可能であり、イメージングの研究に有用であると判断される。

リンパ節転移早期診断システムの開発では、前述のリンパ節転移モデルを使用した。臨床応用されている超音波造影剤ソナゾイド（マイクロバブル）と高周波超音波を用いて、転移リンパ節内の 3 次元血管構造の抽出や、4 次元的な血管密度の評価をおこなった。抗 CD31 免疫染色による転移リンパ節内の血管密度を評価することで、高周波造影超音波法による血管密度が転移リンパ節の早期診断に有効な判断因子になることを明らかにした。

以上の結果により、リンパ節転移の早期画像診断法の開発に適する腋窩リンパ節転移モデルの開発に成功した。マイクロバブルと高周波超音波を用いた血管構築システムでは、リンパ節内の血管密度の変化を経時的に評価することで現在の画像診断法で検出が困難であった最小軸径が 5 mm 以下の転移リンパ節の検出に成功することができた。また、ヒトと同等の大きさのリンパ節内での転移過程を可視化できることから、臨床におけるリンパ節転移の早期診断法の開発の可能性が示唆された。

本研究において、早期の小さなリンパ節転移巣の検出において、三次元高周波造影超音波法が有用であることは臨床的意義が高く、評価できる内容であり、よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。