

ID No.	2026
研究課題名	がん転移モデルを用いた in vivo イメージングによるドラッグデリバリー機序の解明
研究代表者	大嶋 佑介 （東北大学大学院医工学研究科・学術研究員）
研究組織 受入教員 研究分担者	武川 睦寛 （東京大学医科学研究所・教授）
研究報告書	
本年度は、生体組織におけるドラッグデリバリー機序の解明を目的として、病理組織標本を用いて二光子励起顕微鏡による解析を中心に行った。蛍光標識したがん細胞を2光子励起蛍光で観察し、コラーゲンを中心とする細胞外基質を第二次高調波発生(SHG)信号によって無染色で観察し、さらに免疫細胞などホスト側の細胞を自家蛍光によって観察することにより、がん細胞とその周囲の微小環境を詳細に解析することを目的とした実験系を確立した。ヌードマウス(BALB/c-nu)の脾臓にヒト大腸がん細胞株(HT29)を移植したモデルと、同様に腹膜播種病変を模倣したモデルを作成するために、がん細胞を腹腔内に移植したモデルを作成し、移植後1～3週でマウスを犠死させ、腫瘍を摘出し、凍結標本を作製した。顕微鏡コアラボに設置されている多光子励起顕微鏡を用いて、腫瘍組織の二光子励起蛍光イメージおよび第二高調波発生(SHG)イメージを撮像することに成功した。その結果、移植部位によってがん細胞周囲の線維組織の分布および形態に顕著な差を認めたことから、同一のがん細胞でも移植部位によって形成される腫瘍の形態が異なることを明らかにした。さらに、ドラッグデリバリーに影響を及ぼすと考えられている間質のコラーゲンの密度にも著明な差があることから、がん細胞の微小環境が抗がん剤の効果に直接的な影響を及ぼす可能性を示唆する結果を得た。本成果の波及効果により、現在ではラマン分光分析による解析を並行して進めることで、外科手術時における腫瘍部位と正常部位を無標識で判別するための技術開発にも着手している。また、がん細胞による間質の形成と同様に、ドラッグデリバリーに影響を及ぼすとされる血流動態については、生きたマウスのin vivoイメージングにより、抗がん剤を投与したマウスにおける皮下組織の毛細血管分布の解析を行った。対称群と比較して、顕著な変化は捉えられなかったものの、微小な血管に僅かな変化を認めたことから、抗がん剤の半減期や投与量の再検討を行い、抗がん剤投与による血流動態の詳細な解析を継続中である。	