

論文内容の要旨

Development of high-resolution imaging for tumor boundary delineation using 7-tesla magnetic resonance imaging enhanced by high iron diamine immersion in a model of rat colon cancer

(ラット大腸癌モデルにおける高鉄ジアミン浸透強調法を用いた7テスラ磁気共鳴画像による腫瘍境界撮像法の開発)

(西成悠, 及川浩樹, 肥田圭介, 若林剛, 増田友之, 前沢千早)

(Journal of Gastroenterology (投稿審査中))

I. 研究目的

消化器癌治療法の進歩はめざましく、特に腹腔鏡手術や内視鏡を使った EMR (endoscopic mucosal resection) や ESD (endoscopic submucosal dissection) による低侵襲治療は、患者にやさしいがん治療として普及している。これらの標本における腫瘍断端および深達度の評価は、その後の治療方針の決定に最も必要な臨床情報の一つである。現在、正確な断端、深達度評価のためには病理医が複数のブロックを作製し、詳細な腫瘍範囲のマッピングを行っている。しかし、病理切片による腫瘍範囲の評価は平面像の積算であり、必ずしも腫瘍の全体像を評価しているとは言い難い。加えて、複数のブロック/切片を作製し、鏡検する労力と時間には限界もあり、新たな評価法の開発が期待されている。

本研究では、大腸癌モデルラットにおいて、7-tesla 超高磁場 MRI を用いた粘膜ムチン強調撮像法を開発し、腫瘍-正常境界部の判定が容易になるか検討した。

II. 研究対象ならび方法

ジメチルヒドラジン誘発ラット発癌モデル(n=20)を作成した(1,2-dimethylhydrazine, DMH, 20 mg/kg, 皮下注/毎週1回)。22週後に愛護的に屠殺し、全結腸・直腸を摘出した。結腸粘膜の杯細胞内に含有されるスルフォムチンを指標に浸透造影画像を撮像する目的で、古典的なコロイド鉄および高鉄ジアミン染色液を用いた。通常病理組織染色で用いる溶液をworking solution(WS)とし、実験に応じた濃度に希釈した。摘出標本は、腸内容物の除去後、10%緩衝ホルマリン液で1時間固定後、1% Triton-X100 処理を行った。室温で、実験に応じた濃度・反応時間で浸透染色し、超音波洗浄機で洗浄後撮像を行った。撮像には、岩手医科大学医歯薬総合研究所、超高磁場先端MRI研究センターの7-tesla MRI (Discovery MR950 Ver. 21, GE Medical Systems), 2.7-cm-diameter loop coil (IWTM-7HSN-003, Takashima Seisakusho Co.)を用いて撮像した。関心領域の画像データの分析には、フリーソフトウェアのzioTerm 2009 (Ziosoft)を用いた。撮像後の標本はホルマリン液で再固定後、全割し組織学的検索を行った。癌組織と正常上皮粘膜のシグナルの比較には、Student's t-testを用いた。

III. 研究結果

- 1) コロイド鉄による浸透染色は腸間膜側の表面組織と非特異的な反応を起こし、撮像に適さなかった。
- 2) HID の浸透染色液は粘膜杯細胞に特異的に反応し、粘膜強調画像を得る事ができた (WS の 300 倍希釈液/反応時間 1 時間)。
- 3) HID 浸透強調画像では、粘膜上皮欠損モデルで正確にその境界部を撮出できた。
- 4) DMH 誘発ラット発癌モデルでは、腫瘍の粘膜内伸展を正確に評価可能であり、肉眼的には把握不可能であった正常-腫瘍境界部の決定が容易になった。
- 5) 腫瘍部は正常粘膜上皮部に比較して有意に強いシグナル強度を示した ($p < 0.01$)。
- 6) 腫瘍内のシグナル強度は腫瘍毎の heterogeneity が強く、筋層のシグナル強度との区別が難しい場合もあった。
- 7) 正常粘膜内でシグナルの減弱した部位で、前癌病変と考えられている mucin-depleted foci が認められた。

IV. 結語

本研究で開発された、HID 浸透染色による MRI-粘膜ムチン強調撮像法はラット大腸癌発癌モデルでの粘膜内伸展の画像化を可能にし、正常-腫瘍境界部の客観的診断法と有用であった。本法は大腸の EMR/ESD 材料における新たな腫瘍範囲評価法となる可能性が示唆された。

V. 学位申請後経過

- ※1 最終審査後、Oncology Reports に掲載予定。
- ※2 査読による内容の変更は不要であった。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 菅井 有 (病理学講座：分子診断学分野)

副査 教授 佐々木 真理 (超高磁場 MRI 診断・病態研究部門)

副査 講師 大塚 幸喜 (外科学講座)

超高齢化社会を迎える本邦に於いて、過大なストレスを軽減し高齢者の健康寿命を延長させる低侵襲治療の開発・標準化が急務となっている。消化管癌治療に於いて粘膜切除術は、高齢者のクオリティオブライフの維持に大きく貢献しており、高齢者人口の増加と共に施行件数の飛躍的増加が予測されている。本研究では、大腸癌粘膜切除標本中の腫瘍進展状態の迅速判定法の開発を念頭に、ex vivo MRI (magnetic resonance imaging)を用いた粘膜ムチン強調撮像法の開発に係る基礎研究を行った。大腸癌モデルラットにおいて、高鉄ジアミン浸透法を用いた粘膜ムチン強調撮像法は、腫瘍-正常境界部の判定を容易にした。これまでに大腸腫瘍の側方進展をMRIで評価検討した報告はない。

本撮像法による断端評価が、検査室に常設可能な安価なベンチトップ型MRIでも応用可能であれば、大腸の粘膜切除標本の新規腫瘍範囲評価法となり得る可能性を示した有益な研究といえる。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

大腸癌の診断・治療に係る基礎知識およびMRI、病理検査について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。

参考論文

- 1) Polymyxin-B immobilized fiber-direct hemoperfusion (PMX-DHP)を施行した敗血症患者における補体の検討 (星川浩一, 他 12名)
Japan Journal of Critical Care for Endotoxemia, 15巻, 1号 (2011)
- 2) A case of gallstone ileus displaying spontaneous closure of cholecystoduodenal fistula after enterolithotomy
(胆嚢十二指腸瘻の自然閉鎖を認めた小腸切石術後の胆石イレウスの1例) (塩井義裕, 他 6名)
International Journal of Surgery Case Reports, 3巻, 1号 (2012)