

肝・胆道がんの診断・治療に新たな可能性発見

世界初の蛍光イメージング手法を開発、光線力学的治療効果も確認

【本件のポイント】

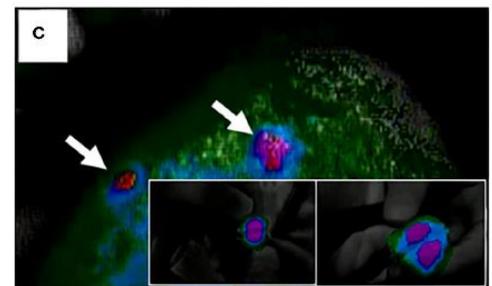
- 新しいイメージング手法で微小がん細胞を術中に検出
- 肝・胆のうがんに対する光線力学的治療効果も確認
- 診断・治療面で新たな手術戦略に道、治療選択肢拡大

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・友田幸一、以下「本学」）外科学講座（教授・関本貢嗣）海堀昌樹診療教授、松井康輔講師、小阪久診療講師らの研究チームは、ICG（インドシアニングリーン）蛍光イメージング※1の肝・胆道腫瘍治療への応用について、5-ALA（アミノレブリン酸）※2による蛍光イメージングを同時に併用することで手術前のCT/MRI検査でも発見できなかった、微小な肝細胞がんを手術中に検出できることを世界で初めて突き止めました。また、ICG-Lactosome（インドシアニンググリーンラクトソーム）※3は、マウス肝がんおよび胆嚢がん診断と光線力学的治療に有効であることも発見。将来の難治性肝・胆道がんに対する新たな治療法となる可能性に期待を寄せています。

そもそも、細かい血管が密集している臓器「肝臓」の手術には高い安全性の確保が重要な課題となっており、その意味で今回の発見は、病変（がん組織）がどこまで広がっているかをリアルタイムで観察する術中イメージング技術の発展・向上に大きく寄与します。この手法を用いることで術前に見つけきれなかった微小ながん細胞まで、術中にリアルタイムで観察・検出できるようになることから、すべてのがん細胞を切除することが可能になり、より根治性の高い手術の実現が期待できるためです。なお、本研究についてまとめた論文が、スイス連邦の科学誌「Frontiers in Oncology」（IF：6.244）に2月25日（月）付で掲載されました。



肉眼では視認しづらい微小ながん細胞



ICG 蛍光イメージングで可視化したがん細胞

■ 書誌情報

掲 載 誌	「Frontiers in Oncology」（DOI:10.3389/fonc.2021.638327）
論文タイトル	Near-Infrared Fluorescence Imaging and Photodynamic Therapy for Liver Tumors
筆 者	Masaki Kaibori*, Hisashi Kosaka, Kosuke Matsui, Morihiko Ishizaki, Hideyuki Matsushima, Takumi Tsuda, Hidehiko Hishikawa, Tadayoshi Okumura and Mitsugu Sekimoto

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田・畑森）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

別添資料

<本研究の背景>

| 2

肝臓には大小様々な血管が多数走っており、その手術ではそれら血管を傷つけないよう細心の注意を払わなければなりません。一方、がん手術においてはがん細胞を確実に取り除き、体内に残さないよう注意する必要があります。つまり肝臓がんの外科治療では、切ってはならない部分を決して傷つけないこと＝安全性の確保と、切り取るべき組織をすべて切除すること＝治療効果の最大化、という2つの要素が同時に求められるのです。しかも、がん細胞はその成長度合いによってサイズもばらばらで肉眼で必ず確認できるとは限らず、これまでの手術では微小性がんが見落とされてきた可能性を否定できません。そのため、正常な組織とそうでない組織を正確に見分ける必要があります、これまで多くの先人たちが肝区域同定法^{*4}の開発に邁進してきました。

その成果の一つが生体内蛍光イメージングと呼ばれる手法で、蛍光物質を用いて手術中にリアルタイムで“目的の組織を光らせる”技術。中でも ICG を用いた肝細胞がんのイメージングでは、手術前に肝臓のがん細胞へ ICG を特異的に集積させ、手術中に肉眼でがん細胞を見せる方法が近年浸透してきました。しかし、この手法はがん細胞をがん細胞であると同定する精度が高いのですが、特異度が約 50%程度とそこまで高くなく、完全に信頼がおけるものではありません。一方、別の蛍光イメージング法の 5-ALA によるものは逆に、特異度が極めて高いものの同定感度・正診率が約 60%弱と ICG 蛍光イメージングとは全く逆の特徴を持っています。このように、肝臓がんのイメージングについてはどの手法も一長一短があり、正確にがん細胞を見極めることのできる新たな技術開発が待たれていました。

<本研究の成果 1>

海堀診療教授らの研究チームは、ICG による蛍光イメージングの同定感度・正診率の高さ、5-ALA による方法の特異度の高さを改めて確認し、それらを上手く両立させるために両剤の併用を研究しました。

■イメージング手法ごとの分析

イメージング手法	同定感度	特異度	正診率
ICG 蛍光イメージング (45/48 病変同定可能)	96%	50%	94%
5-ALA 蛍光イメージング (26/48 病変同定可能)	57%	100%	58%

ICG と 5-ALA による蛍光イメージングを併用した結果、同定感度・特異度・正診率のすべてを高い水準で維持することに成功した上に、新たに同定した 5 つの潜在性微小腫瘍すべてで悪性所見を認めました。内訳は、2 例が肝細胞がん、3 例は大腸がん肝転移でした。従来の ICG 単独による蛍光イメージングよりも、さらに高い特異度を導き出せることを示したのは、海堀診療教授らの研究が世界で初めてです。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田・畑森）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

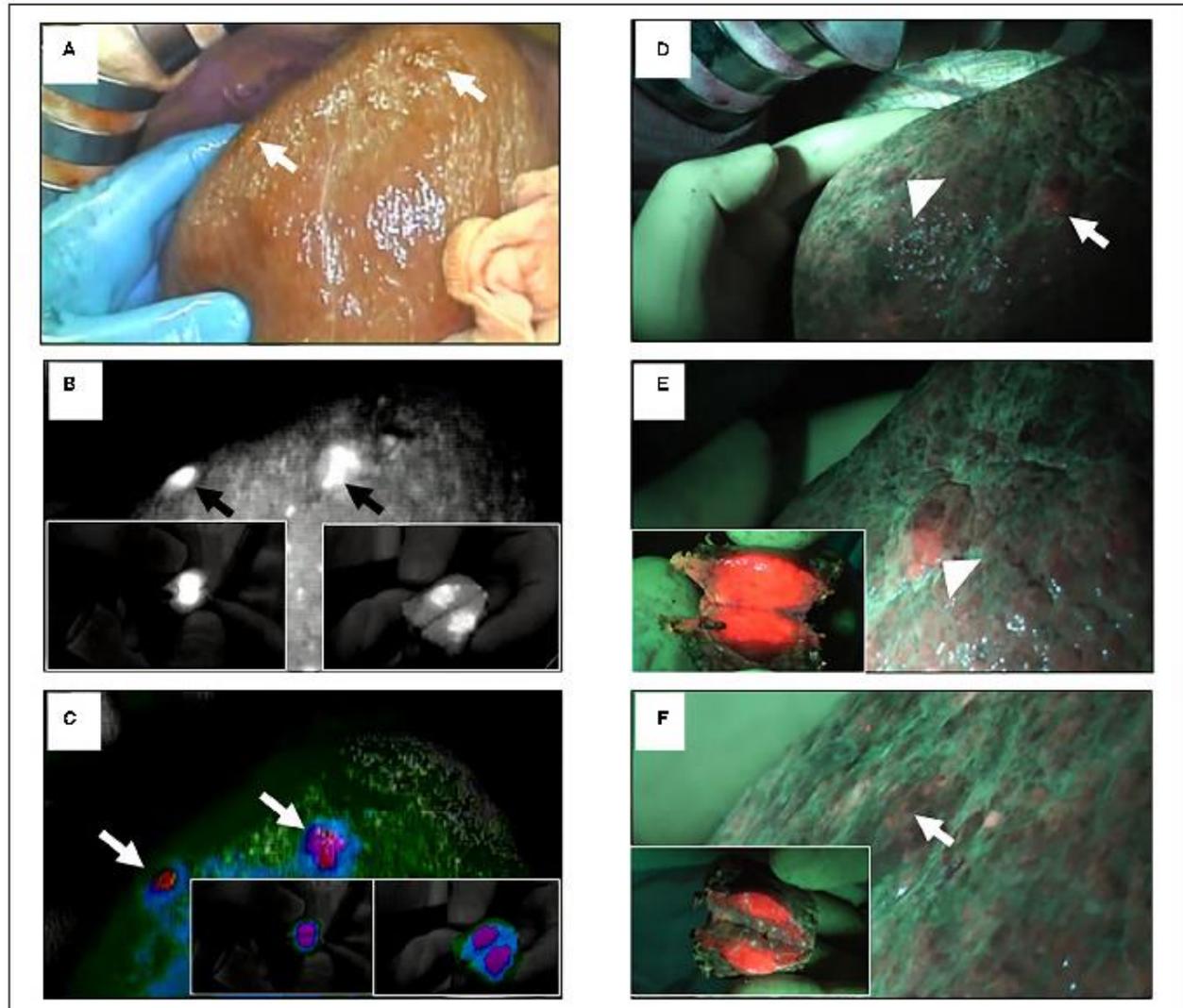


図1：ICG および 5-ALA の両薬剤併用による肝腫瘍検出蛍光画像

- A. 外科医肉眼的には微小肝癌の検出ができない
- B. ICG 蛍光イメージング像（下図は腫瘍切除後の腫瘍剖面像）
- C. ICG 蛍光イメージング像（カラーモード）
- D. 5-ALA 蛍光イメージング像
- E. 頭側側腫瘍の 5-ALA 蛍光イメージング像（左下図は腫瘍切除後の腫瘍剖面像）
- F. 尾側側腫瘍の 5-ALA 蛍光イメージング像（左下図は腫瘍切除後の腫瘍剖面像）

※ICG 単独では偽陽性が多く、5-ALA のみでは検出感度が低くなります。そのため、潜在性微小腫瘍の検出には両薬剤の併用が必要であるとの結論に至りました。また、添付症例は2腫瘍とも肝細胞癌でした。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田・畑森）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

<本研究の成果 2>

海堀診療教授らの研究チームはさらに、ICG を標識材としてラクトソーム^{※5} に内容した薬剤を用いて、肝がんと胆のうがんの診断・治療において有効な新規薬剤を研究。ラクトソームを用いた Drug delivery system によって ICG を腫瘍だけに集積させ、その診断能力を分析するとともに、蓄積した ICG ラクトソームに対し | 4
て光線力学的治療法を試し、治療効果を検討しました。

追加研究では、ヒト肝がん Huh-7 とヒト胆のうがん細胞株 (NOZ) を BALB/c ノードマウスの皮下に移植し、モデルマウスを作成。ICG ラクトソームを集積させることでがんを診断することができるか、また集積部位に光線力学的療法が腫瘍の縮小を導けるかを実験。その結果、ICG ラクトソームは肝がん・胆のうがん腫瘍への有意な集積が認められただけでなく、光線照射によって 1 回目照射群と 2 回目照射群で著明な抗腫瘍効果を認め、今後の新たな診断手法・治療法の開発につながる可能性を期待しています。

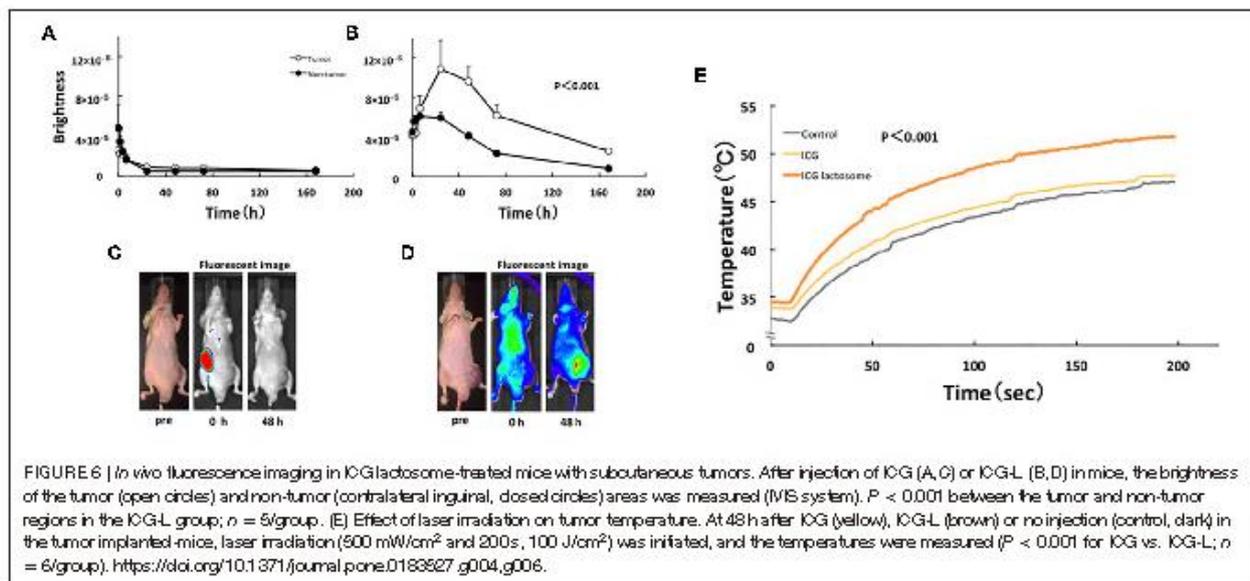


図 2：海堀診療教授らの研究では、ヒト肝細胞がんのマウスモデル実験において ICG-lactosome (ICG-L) を投与すると薬剤が全身に分布した後、腫瘍へ集積することを確認。蛍光強度としては抗腫瘍効果を示し、24～48 時間後をピークとして上昇しました。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (岡田・畑森)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

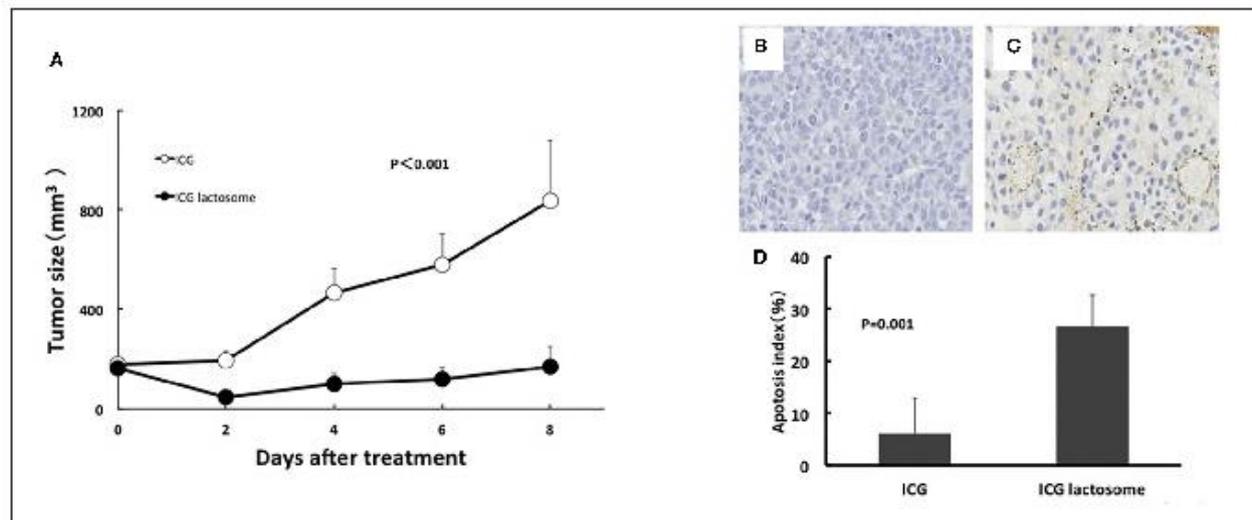


図3：ICG投群では時間が経つにつれて腫瘍は増大しましたが、ICG-L1回照射群および2回照射群では明らかな抗腫瘍効果を示し、腫瘍細胞のアポトーシスを確認しました。

<今後の期待>

本研究成果は、患者さんの体への負担を抑えながら肉眼的には見えにくい微小がん病変を可視化でき、正確な手術中診断が可能となることで、より根治性の高い手術が実現する可能性を導きました。つまり、これまで以上に安全かつ確かな肝臓切除術が実現可能となり、肝がん治療成績の向上に寄与することが期待されます。

またICG-Lactosomeは、マウス肝がんおよび胆のうがんに対する診断だけでなく、光線力学的治療として有効であり、将来の難治性肝胆道癌に対する治療法の一つとなる可能性があります。

海堀診療教授は、今後本学に2022年開設予定の「関西医科大学附属光免疫医学研究所」（所長予定者小林久隆氏・米国NIH主任研究員）との共同研究も視野に入れており、同薬剤を用いた肝胆道がんに対する新たな診断・治療法開発の検討を行っていきたいと考えています。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田・畑森）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

用語解説

| 6

※1 「ICG（インドシアニンググリーン）蛍光イメージング」

※2 「5-ALA（アミノレブリン酸）蛍光イメージング」

手術前に蛍光物質を含む、特定の組織にだけ集まるよう加工した薬剤を投与し、近赤外光を照射して集積部位を“光らせる”技術。日本で開発された手法が多くありますが、現在は世界中で研究と開発が進んでおり、肝臓がんや膀胱がんだけでなく、大腸の血流やセンチネルリンパ節など様々な部位を光らせることが可能となっており、臨床現場での応用が発展しています。

※3 「肝区域同定法」

文字通り、肝臓の手術中に切除すべき区域を識別・区別する方法で、近年は蛍光物質を用いた蛍光イメージングが普及しています。中でも ICG 蛍光イメージングを用いた肝区域染色法は、リアルタイムに3次元的な肝区域の同定を可能とします。この肝区域同定法は、positive staining と negative staining の2種類があり、これにより正確な肝区域切除を支援し、肝がん治療の成績向上に寄与することが期待されています。

※4 「ラクトソーム」

生体適合性と生分解性を有する両親媒性ポリマーの自己組織化により形成される高分子ミセルで、EPR 効果により腫瘍組織に集積する特性があります。また、高分子ミセルとは両親媒性を有する高分子の集合体です。用いられる高分子は親水性の高い鎖と疎水性の高い鎖とを連結したブロック共重合体で、疎水性部分を核として100個程度の高分子が会合することで粒子径10~100nm程度の粒子が形成されています。内部の疎水性部分に脂溶性薬物を封入するキャリアとして利用されることが多く見られます。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田・畑森）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp