The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	MRI特異的reporter geneを用いた単一細胞MR画像追跡によるGlioblastoma脳内浸潤過程の解明
Author(s)	木下, 学
Citation	癌と人. 2011, 38, p. 37-38
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15580
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

MRI 特異的 reporter gene を用いた単一細胞 MR 画像追跡による Glioblastoma 脳内浸潤過程の解明

木　下　　学*

膠芽腫 (glioblastoma: GBM) は原発性悪性脳腫瘍であり，診断からの生存中央値が約 12 ～ 18 ヶ月と極めて予後不良な悪性腫瘍として知られています。私は脳神経外科医として主に悪性脳腫瘍を診療担当しており，連日この極めて厳しい腫瘍を患われておられる患者さんの診療に携わっております。GBM を腫瘍生物学的観点から見た場合，非常に特徴的とされるのが，その浸潤能の高さです。GBM は正常脳組織に浸潤するように進展し，発症時には正常／異常組織の境界が失われており，このことが治療を困難にしております。つまり，腫瘍細胞がすでに浸潤している脳組織には未だ本来の脳組織としての機能が保持されているため，浸潤部位を切除ないしは放射線治療などで障害すれば，それは即，神経脱落症状（後遺症）として患者さんの目に見える形で日常生活に影響を及ぼしてしまうからです。

ですから，GBM の浸潤プロセスのメカニズムを明らかにすることは GBM の治療方法や治療戦略を構築していく上で必須の命題となっており，従来より国内外で精力的にこのテーマに対して研究がなされてきました。しかしながら，多くの研究はアッセイ系が簡潔である in vitro 実験系を用いていることが多く，これまで in vivo で GBM の浸潤を経時的に観察する手法はほとんど存在しませんでした。本研究では，in vivo での GBM 細胞浸潤のプロセスの観察技術の構築に主眼をおいてまいりました。

昨今の放射線学の進歩により，ヒトのみならず実験動物でも in vivo imaging が盛んに提唱されております。様々な観察手法が存在します。コンピューター断層撮影（CT），PET を，SPECT に代表される核医学的手法，ルシフェラーゼ活性や蛍光を画像化する光学イメージング，超音波画像などがその主力とされています。そして，そのなかでも最も空間分解能が高く，多くの生体情報を抽出して画像化することが可能であると期待されているのが核磁気共鳴画像（MRI）です。MRI はこれまでは多くは臨床現場においてヒトに対して使用されてきましたが，小型動物用の測定機も広く導入され始め，造影剤開発をはじめ，MRI を使用した基礎研究が実験動物レベルで可能となってきました。

MRI の最大の特徴は空間分解能の高さです。1 ボクセルあたりヒトでも 0.5mm まで日常臨床でも分解能を上げる事ができます。我々は実験動物で 7 テスラの MRI をもちいており，1 ボクセルあたり 0.25mm の分解能で画像化を行っております。また，MRI により脳機能，組織内代謝産物の濃度測定また白質神経線維走行の画像可も可能であり，単一モダリティーで数多くの異なった情報を画像化する事が可能となる唯一の手段でもあります。

我々は，蛍光顕微鏡に対する GFP のように，遺伝子発現を MRI でモニタリングし，それによる単一細胞の MR イメージング技術の開発を行って参りました。MRI では超磁性体が T2* 画像で高信号を発するという特徴を利用して細胞内に超磁性体を蓄積するような遺伝子を発現させ，その細胞を MRI で画像化するという戦略をとっております。そのなかでも magA 遺伝子に注目しております。magA 遺伝子バクテリア由来であり，MagA 蛋白を産生することにより細胞質に酸化鉄を主成分とする封入体を形成します。GBM 細胞に magA を導入するこ

とにより，超磁性体が細胞内に蓄積し，その挙動を経時的に in vivo の状態で MRI で観察することを最終目標としております。実際，magA を C6 ラット GBM 細胞に導入し，ヌードマウス脳内に移植すると，数百個移植しただけで，脳組織内での移植細胞の観察が可能であることを確認できております。今後，それらの細胞の経時的な変化を観察していく必要がありますが，今後 GBM の浸潤プロセス観察において極めて有用な技術であると期待しております。

大阪癌研究会より助成を頂くことができました事を深く感謝しており，今後も悪性脳腫瘍患者に対して有益となる研究に邁進する所存でございます。最後になりましたが，貴財団のより一層のご発展をお祈り申し上げましてご報告とさせていただきます。

＊大阪大学医学部附属病院脳神経外科
平成 21 年度一般学術研究助成金交付者