

II-7 Tissue clearing 法を用いた胆道・膵臓癌の3次元画像解析

○吉澤忠司¹⁾ 小笠原宏一²⁾ 後藤慎太郎¹⁾ 小笠原健太²⁾ 木村憲央²⁾
石戸圭之輔²⁾ 大島喜世子⁴⁾ 袴田健一²⁾ 鬼島宏^{1),3)}

(弘前大学大学院医学研究科 病理生命科学講座¹⁾ 弘前大学大学院医学研究科 消化器外科学講座²⁾ 弘前大学大学院医学研究科 医学教育学講座³⁾ Department Pathology, Johns Hopkins University School of Medicine⁴⁾)

【目的】胆道・膵臓癌は高悪性度腫瘍の1つであり、予後規定因子として、癌の脈管侵襲とともに、神経周囲浸潤 (Perineural invasion: PNI) が知られている。しかし、従来の病理組織学的解析 (2次元解析) では、癌と神経との詳細な3次元構造解析を行うことは困難であった。そこで本研究では、近年癌組織に応用され始めた Tissue clearing 法を用い、癌と神経の3次元構造解析を行った。

【方法】弘前大学医学部附属病院で切除された膵頭十二指腸切除術標本 10 症例 (胆管癌: 8 症例/非腫瘍胆管組織: 2 症例) を対象とした。CK19 (癌細胞/胆管上皮を標識)、S100 (Schwann 細胞を標識) の多重蛍光免疫染色を実施後、有機溶媒を使用した組織透明化法 (iDISCO 法) を施行し組織を透明化後、共焦点定量イメージサイトメーターCell Voyager CQ1 を用いて Z-stack 画像を取得、IMARIS ソフトウェアで3次元画像構築、構造解析を行った。また、FIJISNT ソフトウェアで 20 領域 (浸潤癌領域:14 領域/上皮内癌領域:2 領域/非腫瘍領域:4 領域) における神経の長さや分岐数を解析した。得られたデータに対して、2 群間においては Mann-Whitney 検定を、3 群間以上においては Kruskal-Wallis 検定と Dunn の多重比較検定を用い統計解析を行なった。

【結果】非腫瘍と腫瘍の2群間を比較検討したところ、腫瘍領域において、神経長、分岐数ともに有意に増加していた。また、非腫瘍、上皮内癌、浸潤癌と癌が進展するにつれ、神経長、分岐ともに増加傾向を示した。癌細胞と神経の3次元構造解析では、胆管壁浅層領域に新生した細い神経周囲に癌細胞が浸潤し、既存の胆管壁深層の太い神経周囲に連続性に癌細胞が進展していた。そして、癌細胞が神経線維を伝い、広く胆管壁に浸潤する像が確認された。

【結論】癌の増生と神経新生は密接に関連しており、神経新生により癌の進展に適した環境が形成されることが示唆された。

(令和3年度 第4回櫻井記念医学研究賞 報告)