

令和 5 年 6 月 18 日現在

機関番号：32645

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K17292

研究課題名(和文) 口腔進行癌に対する組織内光線力学的治療の応用法に関する研究

研究課題名(英文) Study on application method of interstitial photodynamic therapy for advanced oral cancer

研究代表者

宮本 重樹 (Miyamoto, Shigeki)

東京医科大学・医学部・兼任助教

研究者番号：80420975

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：マウス移植腫瘍モデルにおいてタラポルフィンナトリウム「ME2906」を使用した組織内光線力学的治療(iPDT)による抗腫瘍効果の検討を行った。実験群は非照射群、外照射(PDT)群、組織内照射(iPDT)群とした。PDT群に対してME2906を投与し、腫瘍部位にレーザー照射した。iPDT群に対してPDT群と同様の条件で、腫瘍組織内にレーザー照射した。施行3日目と7日目の腫瘍体積を相対腫瘍体積に換算し、治療効果を評価した。非照射群、PDT群と比較して、iPDT群では3日目の相対腫瘍体積が有意に小さいため、ME2906を用いたiPDTはマウス移植腫瘍において抗腫瘍効果を得られることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

欧米を中心に標準治療で制御できなかった局所進行口腔癌治療において組織内光線力学的治療(Interstitial photodynamic therapy: iPDT)の有用性が報告されている。しかしながら、国内では局所進行口腔癌に対するPDTは未だ普及していない。局所進行口腔癌に対するPDTを応用するための基礎的研究として、今回われわれは、マウス移植腫瘍に対してタラポルフィンナトリウムを使用したiPDTによる抗腫瘍効果の検討を行った。

研究成果の概要(英文)：We investigated the anti-tumor effect of interstitial photodynamic therapy (iPDT) using talaporfin sodium "ME2906" in a mouse transplanted tumor model. The experimental groups included non-irradiated, external irradiation (PDT), and interstitial irradiation (iPDT) groups. ME2906 was administered to the PDT group, and the tumor site was irradiated using a laser. The tumor tissues in the iPDT group were irradiated using a laser under the same conditions as those in the PDT group. The tumor volume on the 3rd and 7th days after treatment was converted into a relative tumor volume to evaluate the therapeutic effect. Compared to the non-irradiated and PDT groups, the iPDT group exhibited a significantly smaller relative tumor volume on day 3, suggesting that iPDT using ME2906 had an antitumor effect on the transplanted tumors in mice.

研究分野：外科系歯学

キーワード：マウス移植腫瘍モデル タラポルフィンナトリウム 組織内光線力学的治療 局所進行口腔癌

## 1. 研究開始当初の背景

光線力学的療法 (Photodynamic therapy: PDT) は、腫瘍組織や新生血管への腫瘍親和性光感受性薬剤が特異的に集積する特性を利用して、その集積部分にレーザー光線を照射することにより励起された光感受性薬剤が反応して一重項酸素の放出を行い、活性酸素により選択的に腫瘍を破壊する治療法である。本邦では脳腫瘍、肺腫瘍と局所遺残再発食道癌において公的医療保険が適用されている。また、最近では光感受性薬剤に腫瘍特異的抗体反応を利用した光免疫療法が一部の頭頸部腫瘍に承認されている。PDT は正常組織に大きな障害を与えることなく病変を選択的に治療することから、臓器温存にもつながり、患者にとって極めて低侵襲であるとして臨床応用されてきた。PDT はレーザーの光特性から主に表在性腫瘍病変で施行されていたが、近年では欧米を中心に標準治療で反応しなかった局所進行頭頸部癌患者において組織内光線力学療法 (Interstitial photodynamic therapy: iPDT) の有用性が報告されている。PDT を行う際に本邦で使用可能な光感受性薬剤はタラポルフィンナトリウム (ME2906: 明治製菓ファルマ、東京) と 5-アミノレブリン酸である。われわれは、PDT を口腔癌に対して適応を拡大する目的で研究を行ってきた。今回は局所進行口腔癌患者に対して PDT を応用するための基礎的研究として ME2906 を使用した全周照射型ファイバーによる iPDT の抗腫瘍効果について検討を行ったので、その概要を報告する。

## 2. 研究の目的

欧米を中心に標準治療で制御できなかった局所進行口腔癌治療において、組織内光線力学的療法の有用性が報告されている。しかしながら、国内では局所進行口腔癌に対する PDT は未だ普及していない。局所進行口腔癌に PDT を応用するための基礎的研究として、今回われわれは、マウス移植腫瘍に対して ME2906 を使用した iPDT による抗腫瘍効果の検討を行った。

## 3. 研究の方法

(1) 試作の iPDT 用プローブは、海外において iPDT に使用されている全周照射型ファイバー (CERALAS®CYLINDRICAL DIFFUSER CD 405-10) を使用した。これに 18 ゲージサーフロー留置針を用いて、穿刺型プローブとした。光源は PDT 半導体レーザーを用いた。穿刺型プローブとのコネクタの形状が異なっていたため、これらを接続する接続用ファイバーを作成した。

(2) 実験動物には、マウス線維肉腫細胞株 (Meth-A) を側腹部皮下に移植したマウス (BALB/c、雄、11 週齢) を用いた。実験群は非照射群 (n=7)、外照射 (PDT) 群 (n=7)、組織内照射 (iPDT) 群 (n=7) とした。PDT 群に対しては ME2906 を 10mg/kg の用量で静脈内投与し、投与 2 時間後に全身麻酔下で半導体レーザーに接続した直射型ファイバーを用いて、腫瘍部位に照射エネルギー密度 100J/cm<sup>2</sup> でレーザー照射した。iPDT 群に対しては、PDT 群と同様の条件で全周照射型ファイバーを用いて、腫瘍組織内にレーザー照射した。レーザー照射前の腫瘍体積を 1 とし、施行 3 日目と 7 日目の腫瘍体積を相対腫瘍体積 (Relative Tumor Volume: RTV) に換算し、治療効果を評価した。

## 4. 研究成果

(1) レーザー照射施行 3 日目では PDT 群と iPDT 群の腫瘍体積は非照射群に比較して低値で、両群ともに照射前の腫瘍体積より低値であった。非照射群と PDT 群 (n=6)、非照射群と iPDT 群 (n=6) の RTV に統計学的有意差 (p<0.001) が認められた。さらに、iPDT 群の腫瘍体積は PDT 群に比較して低値で、両群の RTV に統計学的有意差 (p<0.05) が認められた。

(2) レーザー照射施行 7 日目では PDT 群と iPDT 群の腫瘍体積は非照射群に比較して低値であった。非照射群と PDT 群 (n=6)、非照射群と iPDT 群 (n=5) の RTV に統計学的有意差 (p<0.05) が認められた。

## Effects of ME2906 and interstitial photodynamic therapy (iPDT) on tumor volume and relative tumor volume in Meth-A-bearing mice

Group	Dose (mg/kg)	No. of animals	Tumor volume (mm <sup>3</sup> )			RTV		
			Day 0	Day 3	Day 7	Day 0	Day 3	Day 7
non-PDT	10	7	76.47 ± 13.06	122.74 ± 22.26	394.22 ± 218.57	1.00 ± 0.00	1.62 ± 0.28	5.28 ± 3.16
Surface illumination PDT	10	7 to 6	73.89 ± 10.76	36.80*** ± 15.78	160.81* ± 121.26	1.00 ± 0.00	0.48*** ± 0.15	2.02 <sup>§</sup> ± 1.19
Interstitial PDT	10	7 to 5	75.35 ± 13.08	17.56***,# ± 9.72	106.81 <sup>§</sup> ± 35.52	1.00 ± 0.00	0.25***,# ± 0.16	1.53 <sup>§</sup> ± 0.52

Day 0: The day of group allocation

Each value represents the mean ± S.D.

RTV: Relative Tumor Volume

\* p<0.05, \*\*\* p<0.001 vs the non-PDT group (Student's t test)

§ p<0.05 vs the non-PDT group (Welch's t test)

# p<0.05 vs the surface illumination PDT group (Student's t test)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 宮本重樹・金子忠良・榎 成憲・近津大地	4. 巻 76(2)
2. 論文標題 ヒト口腔癌移植マウスでの組織内光線力学的治療における抗腫瘍効果に関する検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 東京医科大学雑誌	6. 最初と最後の頁 224-230
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 金子忠良・玉川崇皓・西原安那・安藤正敏・工藤圭紘・小山 亮・鈴木隆太・荻澤翔平・宮本重樹	4. 巻 32
2. 論文標題 マウス移植腫瘍における組織内光線力学療法における抗腫瘍効果に関する免疫組織化学的検討	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本小児口腔外科雑誌	6. 最初と最後の頁 79-86
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宮本重樹
2. 発表標題 マウス移植腫瘍に対するInterstitial Photodynamic Therapyにおける抗腫瘍効果の基礎的検討
3. 学会等名 第40回日本レーザー医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------