

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2010

課題番号：19592187

研究課題名 (和文) 血管構造を指標とした悪性腫瘍に対する効果的非観血的治療法の開発

研究課題名 (英文) Development of effective conservation combined therapy for malignant tumor using quantitative analysis for vascular structure

研究代表者

櫻井 孝 (TAKASHI SAKURAI)

神奈川歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：60277910

研究代表者の専門分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・病態科学系歯学・歯科放射線学

キーワード：放射線療法、温熱療法、化学療法、悪性腫瘍、ヌードマウス、KB細胞

1. 研究計画の概要

本研究の目的は、悪性腫瘍に対する治療効果の高い非観血的治療法を確立することである。放射線療法、化学療法、温熱療法など、作用機序の異なる各種非観血的治療によって生じる、腫瘍周囲血管構造変化の特徴を明らかにすることで、局所循環系の変化が非観血的治療法の治療効果に及ぼす影響を検討する。その結果から、治療によって生じる腫瘍周囲局所循環系の変化を考慮し、より効果的な非観血的併用療法の処方構築する。

2. 研究の進捗状況

研究当初、複数のヒト口腔上皮由来悪性腫瘍株を対象とした予備実験を施行し、その中でKB細胞株が本研究に最も適した細胞株であることが明らかとなり、以降の研究はKB細胞株を対象に施行している。

非観血的治療法には、現在研究段階にある治療法を含め非常に多くの治療法が存在するが、本研究では日常診療で一般的に使用されている、6 MVエックス線による放射線療法、43℃加温による温熱療法、微小管阻害剤 (ドセタキセル) による化学療法を選択した。

コロニーアッセイ法による *in vitro* の研究から、単独の治療と比較して、放射線療法+温熱療法の二者併用療法では軽度な増感効果が、放射線療法+化学療法の二者併用療法では強い増感効果の得られることが明らかとなった。また、放射線療法+温熱療法+化学療法の三者併用療法では非常に強い増感効果を

認め、その増感の度合いは、放射線の吸収線量と抗癌剤の濃度に強く依存し、加温時間の延長ではそれ程強い増感効果は期待できないことが明らかとなった。

また、KB細胞をヌードマウスへ皮下接種して作成した腫瘍モデルマウスを用いた *in vivo* の研究から、通常の放射線療法で口腔扁平上皮癌等の根治線量とされる 70 Gy のエックス線照射では、治療効果は全く不十分であることが肉眼的および組織学的所見から明らかとなった。しかしながら、放射線療法に温熱療法あるいは化学療法を併用することで、十分な治療効果が期待できることが明らかとなった。さらに、放射線療法+温熱療法+化学療法の三者併用療法では、それぞれの治療法の処方量を単独治療時の半分程度まで低減しても、肉眼的に腫瘍の完全な消失を認め、組織学的所見においても腫瘍組織の残存は全く確認されずに、十分な治療効果が得られることを明らかにした。

そして、それらの腫瘍モデルマウスに対し、我々のグループが独自に開発した実験用小動物を対象とする血管造影拡大エックス線撮影を用いた腫瘍周囲血管構造に対する画像工学的評価を施行し、効果の高い治療法ほど、腫瘍周囲の微小血管が減少し、なおかつ血管の断裂や断片化を生じていることが定性的、定量的に明らかとなった。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由)

これまでの *in vitro*、*in vivo* 両面の実験に

より、非観血的治療法の代表である放射線療法、化学療法、温熱療法の治療効果と、それらの併用療法による増感効果について検討し、十分な治療効果が期待できる処方を構築するためのデータが得られたこと。また、それらの治療によって生じる腫瘍周囲血管構造の変化を定性的、定量的に評価し得た点において、当初の研究目的に対する達成度はおおむね順調に進展しているものと考えられる。

しかしながら、当初の研究計画では血管構造の変化を経時的に解析する予定であったが、血管造影拡大エックス線撮影時の実験動物の死亡率が予想以上に高く、経時的解析を断念せざるを得なかった点。また、当施設で保有する μ CT装置では撮影に要する時間が長過ぎたため、撮影中に造影剤の漏洩や希釈を生じてしまうために正確な三次元的血管構造解析を行うことは困難であることが判明した点。これらの理由により、一部当初の研究計画を修正する必要性が生じた。

4. 今後の研究の推進方策

これまでの研究では、主として放射線療法を主軸とした処方を構築し、それらの治療法における治療効果を評価してきた。そのため、併用療法における効果的な増感効果をより明らかとするためには、温熱療法、化学療法単独、およびそれらの併用療法における治療効果について、*in vivo*の検証でも明らかにしていく必要がある。そして、これまですでに得られている研究結果と、今後の研究によって得られる結果を総合的に評価することにより、放射線療法、化学療法、温熱療法の併用による、悪性腫瘍に対する最も効果的かつ効率的な治療法の処方に関する最終的な結論を導く方策である。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

- ① □Takashi Sakurai, Ryota Kawamata, Isamu Kashima, Basic study on prescription of effective conservative combined therapy for malignant tumor using quantitative imaging analysis for vascular structure, Program & proceedings, International Conference on Cancer Microenvironments, 85, 2009、査読無し
- ② □Takashi Sakurai, Ryota Kawamata, Isamu Kashima, Development of a quantitative analysis method for measuring the change in vascular structure of malignant tumors in small experimental animals, Oral Radiology, 24, 1-9, 2008、

査読有り

[学会発表] (計8件)

- ① 櫻井孝, 川股亮太, 香西雄介, 若尾博美, 鹿島勇, 悪性腫瘍に対する効果的な非観血的併用療法の処方に関する血管構造定量解析を用いた研究、NPO 法人日本歯科放射線学会第51回学術大会・第7回定例総会、2010年4月25日、神奈川
- ② Takashi Sakurai, Ryota Kawamata, Isamu Kashima, Basic study on prescription of effective conservative combined therapy for malignant tumor using quantitative imaging analysis for vascular structure, International Conference on Cancer Microenvironments, 2009年6月4-7日、神奈川
- ③ 櫻井孝, 川股亮太, 若尾博美, 中村貢治, 香西雄介, 加来佑介, 斎藤勝, 鹿島勇, 悪性腫瘍に対する効果的な非観血的治療法に関する基礎的研究、日本歯科放射線学会第207回関東地方会、第28回北日本地方会、第16回関東地方会、2008年7月19日、福島
- ④ 櫻井孝, 口腔機能を可能な限り温存できる口腔癌治療のために、市民公開講演会、2008年10月26日、神奈川