

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17780

研究課題名(和文)複数波長を放射するフレキシブル光源を用いた皮膚がん向けALA-PDTの研究

研究課題名(英文)ALA-PDT for skin cancer using a flexible light source emitting multiple wavelengths

研究代表者

益田 秀之(Masuda, Hideyuki)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・研究員

研究者番号：70753078

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文): HaCaT細胞や担癌マウスを用いた波長特性や照射量の検討、およびフレキシブルタイプの光源における形状や光学条件などの最適化を実施した。臨床応用を見据え患部特異的な形状の検討を進め、皮膚がんの頻発部位である顔面にウェアラブルな光源プローブの開発を行った。フレキシブル樹脂筐体を用い45mmの照射面積において67mW/cm²の照度、89%の面内照度均一性を達成した。また、装着部温度は最大37℃、重量は76gであり装着可能であることも確認した。光源をLEDから半導体レーザーにすることで、光源形状の最適化および痛みの抑制に貢献する可能性があることも見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、本邦においてPDTは、肺がんや食道がんなどで承認されている治療であるものの、皮膚がんに対しては未承認である。高齢化に伴う患者の増加や、専門医の地域的な偏りにより、従来のような医療機関での手術が困難となることが予想されることなどから、早期の開発が期待されている。本研究の目的は、最終的な機器開発、臨床応用を見据えたPDTの基本技術開発である。

研究成果の概要(英文): We investigated the wavelength characteristics and irradiation dose using HaCaT cells and xenograft mouse model, and optimized the shape and optical conditions of a flexible light source. We also developed a wearable light source probe for the face, a frequent site of skin cancer, by examining the shape of the light source specific to the affected area for clinical application. Using a flexible resin housing, we achieved an illumination intensity of 67 mW/cm² and 89% in-plane illumination uniformity over an irradiated area of 45 mm in diameter. The maximum temperature of the mounting area was 37 °C, and the weight was 76 g. The probe was also confirmed to be attachable. We also found that changing the light source from LED to semiconductor laser may contribute to optimizing the shape of the light source and reducing pain.

研究分野：医用工学

キーワード：Flexible PDT

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

皮膚がん治療には、手術、化学療法、放射線治療があるが、身体的負担および腫瘍周辺の正常細胞の影響から、光線力学的治療(Photodynamic Therapy; PDT)への注目が増してきた。PDTとは、単独では細胞毒性を有しない光増感剤を投与することにより、がん腫瘍組織に選択的に蓄積させ、特定波長の光を照射し組織内部での光化学反応によって生成する活性酸素種を腫瘍組織のみに誘導し、殺細胞する方法である。Quality of Life を低下させない治療法であり、皮膚がんに対するPDTは海外では広く行われているが、本邦では現在、未承認(技術)である。

日光角化症(前がん病変)患者数は国内で現在12万人程度が発症している。発症原因は紫外線によるものであり、日常から日光照射を受けている60歳以上の高齢者が9割を占めている。本治療法は外科手術が体力的・精神的に厳しい高齢者、在宅診療などに対する負担の少ない治療方法である。皮膚がんである、Bowen病(3万人)、有棘細胞癌(3万人)、基底細胞癌(1万人)への適応拡大が可能な上、手術による医療費の膨張を抑制するという点において大きな効果が期待できる。

皮膚がんの中でも、紫外線暴露と関連する日光角化症(前がん病変)・基底細胞癌・ボーエン病(表皮内扁平上皮がん)は増加しているが、これらの疾患にPDTは有効である。今後、爆発的な高齢化が進んでいくため、日光暴露量と関連する疾患である皮膚癌もさらに増加していくことが予想される。また、高齢化に伴い認知症を有する患者の増加や、皮膚科専門医の地域的な偏りの発生により、従来のような医療機関での治療が困難になることも想定される。海外製の治療器は装置のサイズや価格等、本邦への普及を考えた際の阻害要因が多数ある。これまでに在宅での治療も見据えた新たなPDT治療機器の研究を進めてきた。

2. 研究の目的

本研究においては、光学特性を最適化した実験用照射装置のプロト機を開発し、複数波長による細胞死誘導効率、動物モデル実験を行なった効果の比較検証を進め、皮膚がんPDTの光学特性に関する基本技術開発を行う。また、最終的な機器開発、臨床応用を見据え照射方法や光源形状の最適化についての研究も同時に進める。すなわち、本研究の目的は、皮膚がんに対する至適光学特性をもったPDTの基本技術開発に向けた非臨床Proof of conceptの取得を行うことである。

3. 研究の方法

最適な光学条件を決定し、特定波長の組合せに基づいた光源装置のプロトタイプを製作する。分光分布については、疾患に合わせた波長の混合比率、ピーク波長、半値幅の決定も同時に行う。

マウスゼノグラフトモデルを用いた動物実験により効果の比較検証を進め、組織内の光深達性を含めた最適な波長比率の検証、5-ALAの投与(局注、外用塗布)による濃度・浸透時間等に関する最適化を行う。

好発部位の顔や頭部など曲面への照射用に小型フレキシブル光源を用いた照射プローブの開発を進める。

動物実験(マウス)においては、光源形状の最適化に向け小型フレキシブルタイプと従来型のプレートタイプの光源による効果の比較検証を行う。PDTの副作用に治療時(光照射時)の疼痛がある。疼痛緩和については、冷却や局所麻酔、2ステップ照射、低照度照射等さまざまな方法についての研究報告がある。波長についても赤色光よりも緑色光などの短い波長の方が痛みのスコアが低かったことが報告されている。

痛み抑制に向けた波長の最適化、相乗効果を利用した放射照度の低減、パルス照射を含めた照射シーケンスの最適化についても確認を行う。痛みの低減、小型フレキシブル性を実現することで、医療機関のみならず在宅での治療も可能となる。

4. 研究成果

HaCaT細胞や担癌マウスを用いた波長特性や照射量の検討、およびフレキシブルタイプの光源における形状や光学条件などの最適化を実施した。その結果、405nmと635nmの波長の組合せにより、405nm単独波長照射に比べ活性酸素の発生量が増すことで治療効果が向上することを見出した。また、担癌マウスを用いた研究によりフレキシブル基板を用いた光源の方が、リジットな基板を用いた光源よりも治療成績が上がることを見出した。

次に、臨床応用を見据え患部特異的な形状の検討を進め、皮膚がんの頻発部位である顔面にウェアラブルな光源プローブの開発を行った。フレキシブル樹脂筐体に、12個のSMD型LEDを光学シミュレーションにより求めた最適な位置に実装することで、45mmの照射面積において67mW/cm²の照度、89%の面内照度均一性を達成した。重量は76gであり装着可能であることも確認した。また、装着部温度は最大37℃で医療機器の装着部規格43℃以下を満足する結果であった。

加えて、光源をLEDから半導体レーザー(LD:Laser Diode)に置き換えることで、分光分布の狭帯化が可能となり、治療照射量が低減され求められる照度を低下できる。また、熱源を患部から

離することができるため照射部の自由度が上がることが確認された。これらにより、光源形状の最適化および痛みの抑制に貢献する可能性があることを見出した。

以上

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 光線力学的治療用光照射装置	発明者 森田明理、益田秀之、他	権利者 名古屋市立大学、ウシオ電機、シャープ
産業財産権の種類、番号 特許、特許-6735995	取得年 2020年	国内・外国の別 国内

〔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
---------	---------