

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670294

研究課題名(和文)ニューロモジュレーションによる新しいがん治療法の研究

研究課題名(英文)A study of new cancer treatment method by neuromodulation

研究代表者

小倉 隆英(OGURA, Takahide)

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：10312688

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：電気刺激を用いて腫瘍栄養血管の血流増減をコントロールし、放射線照射の治療効果を高めるための研究を行った。電気刺激によって腫瘍の血流を約20%増やすことが出来た。また、刺激条件を変えることで腫瘍の血流を約20%減らすことにも成功した。さらに、電気刺激による血流増加および血流減少を放射線照射と組み合わせたところ、腫瘍の成長を約2倍遅らせることに成功した。電気刺激による血流増減が放射線照射の治療成績を向上させることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：I used electrical stimulation to control tumor blood flow and investigated whether the effect of radiation treatment on cancer therapy changes. Tumor blood flow was increased for about 20% by electrical stimulation. And I also succeeded to decrease tumor blood flow for about 20% by changing stimulation conditions. Furthermore, combination of increase and decrease of blood flow with electrical stimulation combined with irradiation succeeded in delay of tumor growth about by 2 times. I clarified that increase and decrease of blood flow caused by electric stimulation improves treatment outcome of irradiation.

研究分野：放射線技術科学

キーワード：電気刺激 ニューロモジュレーション がん 放射線照射 腫瘍血流

1. 研究開始当初の背景

近年における癌の治療は、外科的療法、化学療法、放射線療法などがあり、これらを組み合わせることで治療効果を引き出す集学的治療が行われる。その治療効果が今一つ上がらない原因のひとつとして、腫瘍内低酸素細胞の存在があげられる。癌組織は正常組織と比較し成長が早く、細胞の分裂速度が早い。そのため、腫瘍中心部において、腫瘍の成長に必要な栄養や酸素の供給が不足し、細胞組織の低酸素化が起こる。このような低酸素化が起こった腫瘍細胞組織は、放射線感受性が低下し、栄養や酸素を運搬する血流も減少するため薬剤のデリバリーも低下し、化学療法が効かなくなる。低酸素細胞の存在そのものが癌細胞の転移を惹起し、治療を難しくするとされている。

一方、リハビリテーションやペインクリニック領域で主に用いられる電気刺激には血流をコントロールできる作用があることが知られている。

電気刺激を用いて腫瘍血流を自由にコントロールし、放射線照射時など腫瘍内を再酸素化したいときには血流を増加させ、治療間期で腫瘍の成長を抑制したいときには血流を減少させる兵糧攻めを行い、電気刺激を集学的治療の補助として使えないか検討することを大目標とした。

2. 研究の目的

電気刺激で血流を自由に増減させ、集学的癌治療法のさらなる治療成績向上を目指すため、

1. 電気刺激を用いた血流の増加
2. 電気刺激を用いた血流の減少
3. 血流の増加と減少を組合せた放射線照射による治療成績

について検討することを目的とした。

3. 研究の方法

マウス C3H/HeJ の 7 週齢のメス (SLC Inc., Japan) を用いた in vivo 系にて研究を行った。移植細胞はマウス由来の扁平上皮癌株 SCC- (財団法人レイ・パストゥール医学研究センター 長谷川武夫先生より譲渡) を用いた。

培養した SCC- の細胞数が 0.2 ml 当たり 4.0×10^5 個となるように細胞液の濃度を調整し、この調整細胞溶液を注射器に 0.2 ml ずつ分注して脱毛処理したマウスの右大腿部外側部皮下に移植した。

電気刺激は表面電極を用い、腰椎から仙骨

部にかけての皮膚表面に脊柱を挟んで左右対称となる位置に貼付した。この位置で電気刺激を行うことで同部位に位置する脊髄神経の後根を電気刺激した。

腫瘍血流は二次元ドップラー血流計を用いて評価した。

腫瘍体積は、腫瘍移植後概ね 1 週間後くらいからノギスを用いて、腫瘍の長径と短径を毎日 1 回時間を決めて測定記録し、測定された長径及び短径から、楕円体モデルを用いた計算により求めた。

(1) 血流増加の検討

腫瘍の体積が約 750 mm³ になった時点で血流増加の電気刺激実験を行い、血流を増加させる電気刺激条件を求めた。

(2) 血流減少の検討

腫瘍の体積が約 750 mm³ になった時点で血流減少の電気刺激実験を行い、血流を減少させる電気刺激条件を求めた。

(3) 血流の増加と減少を組合せた放射線照射治療成績の検討

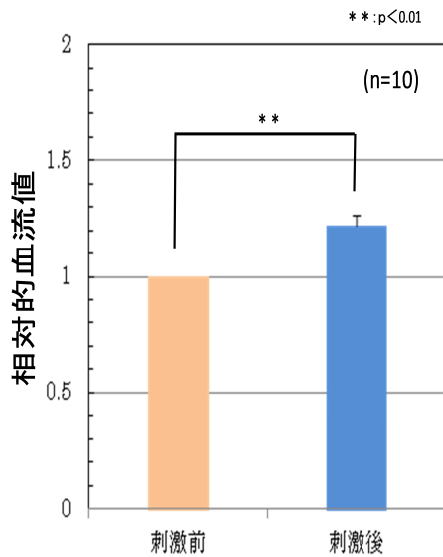
腫瘍を移植したマウスを、何もしないコントロール群、血流増加電気刺激のみ与えた増加群、血流増加の電気刺激と放射線照射を組み合わせた増加照射群、血流増加および減少の両方と放射線照射を組み合わせた兵糧攻め併用照射群の四群に分類し実験を行った。X線の照射は、血流増加の電気刺激の 50 分後に行った。血流減少のための電気刺激は X 線照射終了後 60 分後に 1 回のみ行った。X 線照射条件は管電圧 200 kV、付加フィルタ 0.5 mm Cu + 1.0 mm Al の線質で、総線量 5 Gy の 1 回照射を行った。

なお、以上の実験全ては東北大学大学院医学系研究科動物実験専門委員会の承認を受け、国立大学法人東北大学における動物実験に関する規定に則り実施した。

4. 研究成果

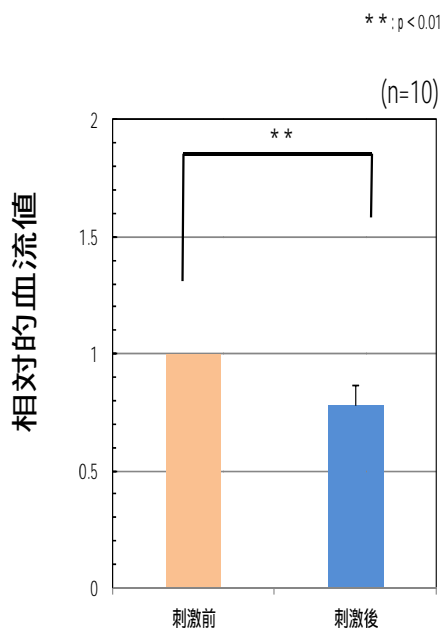
(1) 血流増加の検討結果

刺激電圧 40 V、刺激周波数 30 Hz において、腫瘍細胞 SCC- に対し 22 % の血流増加を認めた。刺激周波数の違いにおける血流の増加率に違いは認められなかった。



(2) 血流減少の検討結果

刺激電圧 100 V、刺激周波数 1 Hz、において、腫瘍細胞 SCC- に対し 22 % の血流減少を認めた。

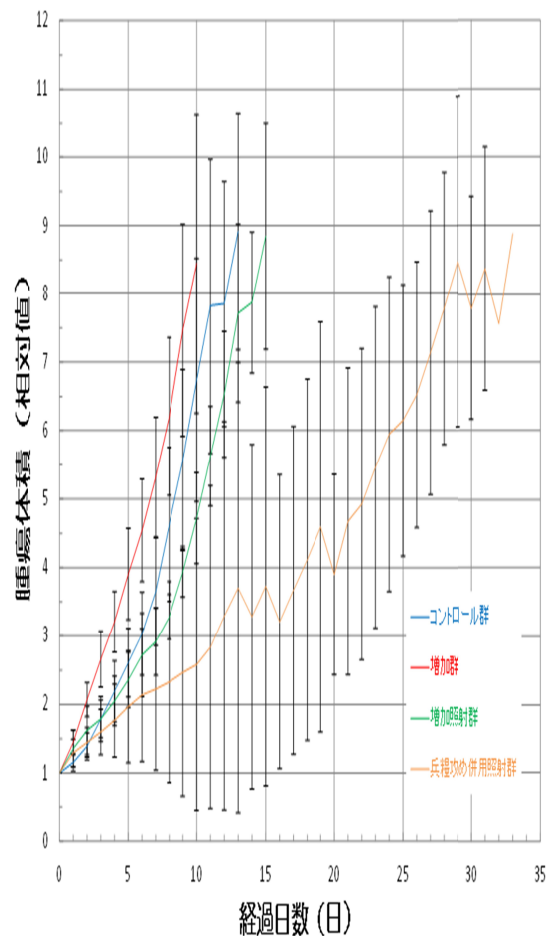
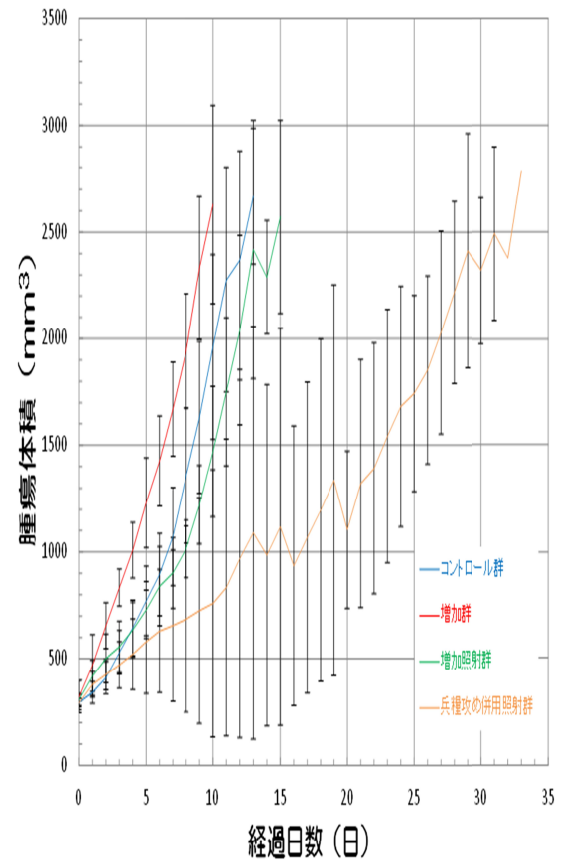


(3) 血流の増加と減少を組合せた放射線照射治療成績の検討

腫瘍の成長速度の比較から、兵糧攻め併用照射群、増加照射群、コントロール群、増加群の順に治療効果が高い結果となった。

コントロール群を基準にとると、血流を増加させ X 線照射をした群で約 1.2 倍、兵糧攻め併用 X 線照射をした群で約 2.0 倍、腫瘍の成長速度の有意な遅延が認められた。また、腫瘍の成長速度遅延がそのまま治療効果の差だとすれば、血流の増加および減少を併

用し X 線照射をした群では、現状行われている放射線照射のみによる治療より、有為に 2



倍の治療効果上昇を認めたということになる。

増加照射群と兵糧攻め併用照射群とを比較すると、兵糧攻め併用照射群がより治療効果が高い結果となっており、「血流を増加させ X 線照射 血流を減少させ兵糧攻め」という治療サイクルが非常に有効であることを示唆していると考え。血流が増加し、低酸素領域の酸素分圧が上昇すれば、X 線照射によるフリーラジカルの生成が助長され、放射線による治療効果は増加するものと考えることができる。また、X 線照射によって腫瘍細胞の分裂サイクルが揃った時点で血流が減少し、再酸素化された低酸素領域が再度低酸素状態に置かれれば、その後の分裂は停止するものと考えられ、治療上有効であろうと考える。しかし、このことを証明するにはさらにミクロなアプローチが必要となり、この点に関しては現状においては推定の域を出ない。

また、本研究において、血流減少の電気刺激を行うタイミングをどのようにすべきかを検討していない。もし、「血流を増加させ

X 線照射 血流を減少させ兵糧攻め」という治療サイクルの作用機序が、「低酸素領域の再酸素化による放射線治療効果の上昇」と、「放射線照射による腫瘍細胞分裂サイクルの同期とその時点での兵糧攻め」のダブル効果にあるとすれば、血流減少刺激を与えるタイミングをどのようにするかは非常に重要である。より激しく分裂しようとする期間に減少刺激が与えられれば、より大きな効果が得られるはずであるが、この点に関しては検討していない。今後の重要な検討課題であろうと考えている。

5. 主な発表論文等

(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 0 件)

[学会発表](計 1 件)

小倉隆英 電気刺激による血流制御を用いた放射線治療法 日本ニューロモジュレーション学会 2017年5月6日 都市センターホテル(東京都・千代田区)

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

6. 研究組織

(1)研究代表者

小倉 隆英 (OGURA, Takahide)
東北大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：10312688