

令和 3 年 8 月 27 日現在

機関番号：82612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08559

研究課題名(和文)リンパ管腫のリンパ動態に基づいた光線力学療法による根治の試み

研究課題名(英文)Photodynamic therapy for lymphangioma by using lymphatic fluid kinase.

研究代表者

高橋 正貴 (Masataka, Takahashi)

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・臓器・運動器病態外科部・医員

研究者番号：10626766

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)：本研究によってリンパ管腫由来リンパ管内皮細胞はICGを取り込むことがわかった。このことより、ICGが病変に投与されると嚢胞内部に蓄積したICGは嚢胞を裏打ちするリンパ管腫内皮細胞内へ取り込まれることが示唆された。さらにICGの吸収波長である808nmの近赤外光を照射したところ、照射部位のリンパ管腫内皮細胞の細胞死を誘導することができた。そこで同所性リンパ管腫モデルマウスを用いてICGと近赤外光照射による光温熱効果を検証した。その結果、腫瘍サイズは縮小して、治療における有効性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リンパ管腫は生物学的には良性ではあるが、その成因は原因不明で有効な治療法が存在しない指定難病疾患である。従来リンパ管腫の生物学的・病態発生的な検討は十分なされておらず効果的な治療法がほとんどない状態であった。プレリミナリーナ段階ではあるものの、リンパ管腫に対する新たな治療法として、従来とは全く異なる物理的な治療法である光線力学療法が有用となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study revealed that lymphangioma-derived lymphatic endothelial cells take up ICG inside. This suggests that when ICG is administered to the lesion, the ICG accumulated inside the cyst is taken up into the lymphangioma endothelial cells that line the cyst. Furthermore, when near-infrared light of 808 nm, which is the absorption wavelength of ICG, was irradiated, cell death of lymphangioma endothelial cells at the irradiation site could be induced. Therefore, we verified the photothermal effect of ICG and near-infrared light irradiation using orthotopic lymphangioma model mice. As a result, the tumor size was reduced, demonstrating its effectiveness in treatment.

研究分野：小児外科

キーワード：リンパ管腫 リンパ動態 光線力学療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

リンパ管腫は生物学的には良性ではあるが、その成因は原因不明で有効な治療法が存在しない指定難病疾患である。リンパ液を内包する大小様々な嚢胞からなる嚢胞性病変を形成するため「リンパ管腫」と呼ばれるが、胎生期の局所的なリンパ管形成異常が原因と考えられており「リンパ管奇形」とも言われている。嚢胞壁は1層のリンパ管内皮細胞で裏打ちされており、免疫染色ではD2-40とProx1が陽性となる。患者数は1万出生に対して2-10人程度と推測されており、本邦における患者総数は1万人程度と言われ、そのうち25%程度は重症である。致死的な腫瘍ではないが、外観上の問題、機能的な影響、繰り返す出血と炎症により、QOLを著しく低下させるため、臨床的には「悪性」ともいえる経過をたどる。しかし、リンパ管腫の生物学的・病態発生的な検討は十分なされておらず効果的な治療法がほとんどない。リンパ管腫は複雑に分布する大小様々な連続性の嚢胞性病変からなる限局性の病変である。周囲の組織液を取り込む一方で流出させる機構が弱く、取り込まれた物質は病変内に長く停留するという特殊なリンパ動態を呈する。このため、低分子量の物質を直接病変内に注入すると嚢胞内によく拡散するが、一方で病変外の正常なリンパ流路へは流出しにくい。実臨床でもリンパ管腫の病変部にICG液を注射投与したところ、病変内全域にICGが拡散したことが示されている。そこで著者は、ICGを腫瘍内に投与して光線力学療法を行うことで、病変部のみを効率よく治療できるのでは、と着想した。すなわち、リンパ管腫特有のリンパ動態を利用した方法でICGを集積させてそこに近赤外光照射することで、光温熱作用による治療効果が発揮される可能性が高いと考えた。

2. 研究の目的

リンパ管腫の診断・治療に関する開発研究は国内外を問わずほとんどなく、発症原因や生物学的特徴もいまだ明らかでない現況にある。そこで本研究では、リンパ管腫に対してICGを光吸収剤として用いる光線力学療法の有効性を検証することにした。

3. 研究の方法

実験では、ICGを用いた光線力学療法の有効性をin vitroの細胞実験およびモデルマウスを用いたin vivo実験で検討した。細胞系は、共同研究者の藤野らが世界に先駆けて確立したヒトリンパ管腫由来リンパ管内皮細胞株の単離培養法によって得られたものを用いた。動物実験では、上記細胞の不死化細胞株を作製してそれを免疫不全マウスに移植することで臨床と同様の病態を呈するモデル動物を確立して、それを用いた。

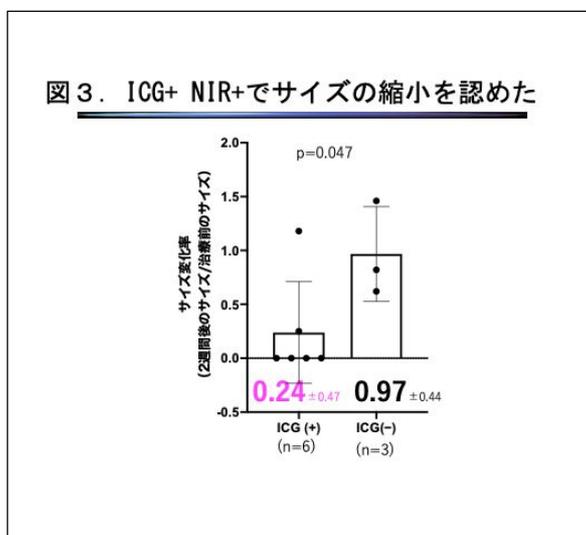
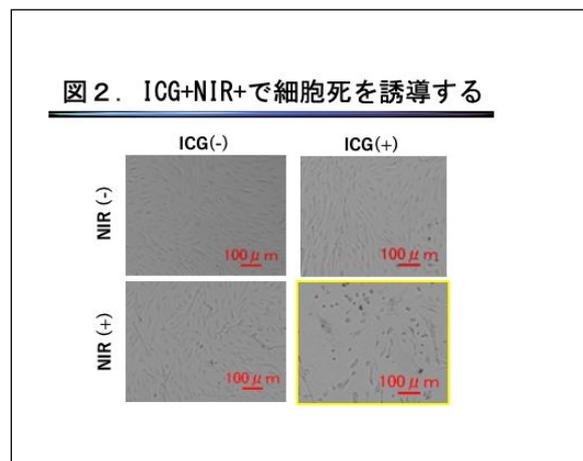
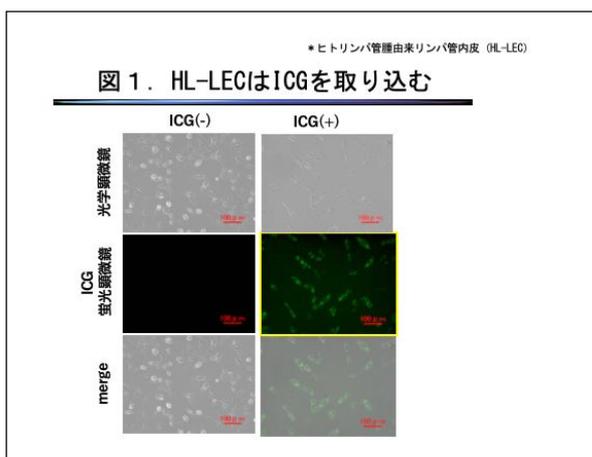
4. 研究成果

(1) in vitroでのICGを用いた光温熱効果を確認した。本実験では我々が樹立したリンパ管腫患者由来のヒトリンパ管腫由来リンパ管内皮細胞を用い、この細胞株にICGを添加して取り込みを確認したのちに808nmの近赤外光を照射した。その結果、ICGはリンパ管腫由来リンパ管内皮細胞内に取り込まれ(図1)、近赤外光を照射したところ、ICGを取り込んだ細胞に光を照射した場合のみ形態学的に細胞死を認めた(図2)。

(2)続いて、リンパ管腫モデルマウスを用いてin vivoにおける有効性を検証した。細胞は先ほどのリンパ管内皮細胞を不死化した細胞株を用いた。これをNOGマウスの背部皮下に移植した。

一定の大きさになって肉眼で観察可能な時点で実験を行った。ICG を嚢胞内へ局所投与し、24hr 後に近赤外光を照射した。照射は 45 度に達してから 300 秒間実施し、照射前後のサイズ変化を計測した。治療前後の病変の変化率をみると、ICG を用いた場合は有意に腫瘍サイズの縮小を認めた (図 3)。

以上のことからリンパ管腫に対する ICG を用いた光温熱療法 in vitro で HL-LEC の細胞死を誘導し、リンパ管腫モデルマウスで病変のサイズを縮小させた。ICG を用いた光温熱療法は、リンパ管腫に対して新規治療法として有効となりうると考えた。



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

〔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
研究分担者	守本 祐司 (Morimoto Yuji) (10449069)	防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・生理学・教授) (82406)	
研究分担者	内田 広夫 (Hiroo Uchida) (40275699)	名古屋大学・医学系研究科・教授 (13901)	
研究分担者	藤野 明浩 (Akihiro Fujino) (50306726)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・臓器・運動器病態外科部・診療部長 (82612)	
研究分担者	檜 顕成 (Hinoki Akinari) (90383257)	名古屋大学・医学系研究科・特任教授 (13901)	

	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
連携研究者	梅澤 明弘 (Umezawa Akihiro) (70213486)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・再生医療センター・センター長 (82612)	

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
---------	---------