

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17222

研究課題名(和文)半導体レーザーを用いた新たな癌治療法開発とアブスコパル効果の検討

研究課題名(英文)Development of a new cancer treatment method using semiconductor lasers and investigation of the abscopal effect

研究代表者

山口 聡 (Yamaguchi, Satoshi)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70778670

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：口腔癌に対しては集学的治療が行われているが、超高齢者や合併症を有する場合には適用が困難な場合がある。従来の集学的治療を補う、副作用や侵襲が小さく効果的な治療法の開発が望まれている。本研究では扁平上皮癌を移植したモデルマウスを用いて半導体レーザーの治療効果を検討した。半導体レーザー照射は腫瘍細胞のアポトーシスを誘導し、増大を抑制することが明らかとなった。アブスコパル効果については、その傾向がみられたものの、照射法や増加作用をもつ薬剤の併用などが必要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

半導体レーザーを利用した癌治療は、これまでの集学的治療とは異なり副作用や侵襲の小さな治療法を提供できる可能性がある。またそのアブスコパル効果を効率的に誘導することができれば、遠隔転移を有する癌患者に行われてきた化学療法を中心とした治療とは全くアプローチの異なる、画期的な治療法となる可能性がある。今後腫瘍免疫学的な観点から治療効果とそのメカニズムの検証が必要である。

研究成果の概要(英文)：Although multidisciplinary treatment has been used for oral cancer, it may be difficult to apply in very elderly patients or those with complications. It is desirable to develop an effective treatment method with less side effects and invasion to complement the conventional multidisciplinary treatment. In this study, we investigated the therapeutic effect of semiconductor laser using a mouse model implanted with squamous cell carcinoma. It was found that semiconductor laser irradiation induced apoptosis of tumor cells and suppressed their growth. As for the abscopal effect, although a trend was observed, the irradiation method and the combination of drugs with increasing effects were considered necessary.

研究分野：外科系歯学

キーワード：口腔癌 半導体レーザー 腫瘍免疫 アブスコパル効果

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

- (1) 新たな治療法の必要性
口腔癌に対しては手術、放射線治療、化学療法を組み合わせた集学的治療が行われている。治療成績は向上してきたが、未だに進展例や再発・転移例での治療成績は満足しうるものではない。また高齢化にともない様々な既往症や合併症等などにより、手術や化学療法が適用できない例も多い。従来の集学的治療を補う、副作用や侵襲が小さく効果的な治療法の開発と普及が望まれている。
- (2) 半導体レーザーの特徴と抗腫瘍効果
半導体レーザーは生体に照射した際に組織蒸散を生じにくく、深部までエネルギーが到達する。放射線治療とは異なり副作用や正常組織への侵襲がなく、何度でも治療を繰り返し行うことができる。半導体レーザーは照射した腫瘍を縮小させるだけでなく、免疫細胞の遊走・活性化などをもたらす可能性が期待できる。
- (3) 癌治療における免疫機能の利用とアブスコパル効果
近年、免疫チェックポイント阻害薬が登場したことで、従来の「手術で癌を取り除く治療」「抗癌剤・放射線で癌細胞を殺す治療」というコンセプトは「本来身体に備わる免疫機能を最大限に発揮させる治療」へとパラダイムシフトしてきている。以前より癌の多発転移例に対する局所への放射線照射が全身の転移巣の縮小あるいは消失をもたらす「アブスコパル効果」が報告されてきた。この効果は放射線で破壊された癌細胞を免疫担当細胞が認識し、転移巣の癌細胞を攻撃するためと考えられている。しかしその詳細なメカニズムについては不明な点が多い。
- (4) 以上より、半導体レーザーが抗腫瘍性の免疫機構に影響を及ぼす作用をもち、全身の免疫機構の活性化により、転移巣においても治療効果がもたらされるのではないかと仮説を立てた。

2. 研究の目的

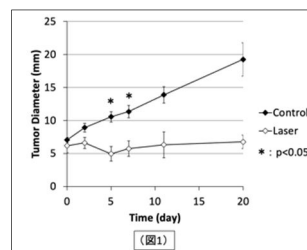
扁平上皮癌マウスモデルを用いて、半導体レーザー照射の効果と治療メカニズムを検証し新たな治療法を開発すること。

3. 研究の方法

- (1) ヒト扁平上皮癌に対する半導体レーザー照射の効果の検討：
ヌードマウスの背部皮下にヒト扁平上皮癌細胞株 (SAS) を接種し、腫瘍径が平均 7mm 大に達した時点で半導体レーザーを照射した。体表温度 43℃、照射時間 5 分間と設定した。レーザー照射を行わなかったものをコントロール群とし、照射後 20 日まで腫瘍径を計測した。照射 24 時間後に皮下腫瘍を摘出し TUNEL 染色法で腫瘍細胞のアポトーシスを評価した。また照射 24、48 時間後の熱ショックタンパク (HSP) の発現を免疫組織学的に観察した。
- (2) マウス扁平上皮癌に対する半導体レーザーの効果の検討：
C3H/HeJ 野生型マウスの背部皮下にマウス扁平上皮癌細胞株 (SCC) を接種し、(1)と同様に半導体レーザーを照射し、照射後 20 日まで腫瘍径を計測した。
- (3) アブスコパル効果の検討：
C3H/HeJ 野生型マウスの背部皮下にマウス扁平上皮癌細胞株 (SCC) を接種し、さらに同数の SCC を静脈内接種して皮下腫瘍 + 肺転移モデルを作製した。
C3H/HeJ 野生型マウスの右側背部皮下にマウス扁平上皮癌細胞株 (SCC) を接種し、7 日後に同数の SCC を左側背部皮下に接種し、右側を原発巣、左側を転移巣と見立てたモデルを作製した。左側の皮下腫瘍に(1)と同様に半導体レーザーを照射し、照射後 20 日まで両側の皮下腫瘍の径を計測した。
- (4) 全身の活性化 T リンパ球の評価
脾臓、鼠径リンパ節、腋窩リンパ節を摘出、赤血球を除去した後にフローサイトメトリーでリンパ球を分離し、CD3 陽性活性化 T リンパ球分画を評価した。

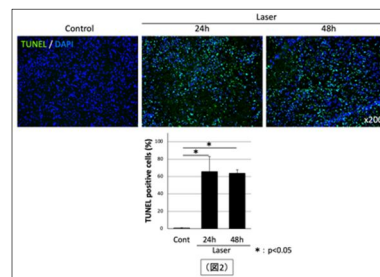
4. 研究成果

- (1) ヌードマウス、ヒト扁平上皮癌細胞株を用いた皮下腫瘍モデルを作製し、腫瘍に対する半導体レーザーの効果を検討した。レーザー照射群ではコントロール群よりも腫瘍の増大が有意に抑制された (図 1)。TUNEL 染色の結果よりレーザー照射群で腫瘍細胞のアポトーシスが亢進することが明らかになった (図 2)。また照射 48 時間までは HSP70 および HSP90 の発現が亢進しており、半導体レーザーによる加温への反応と考えられた。
- (2) 野生型マウス、マウス扁平上皮癌細胞株を用いて皮下腫瘍モデルを作製し、腫瘍に対する半導体レーザーの効果と同様に検討

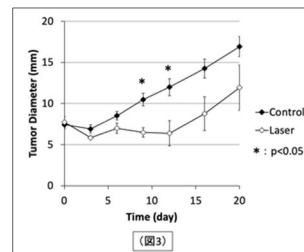


した。照射群ではコントロール群よりも腫瘍の増大が優位に抑制されたが、単回の照射では再増大をきたすことから、腫瘍を完全に消失させるためには複数回の照射が必要であると考えられた(図3)。

- (3) 扁平上皮癌細胞株と野生型マウスを用いて、原発巣(皮下腫瘍)と転移巣(肺転移)の両者をあわせ持つ動物モデルの作製を試みたが、腫瘍細胞の肺への生着率が低く、安定したモデルとして使用し難いと判断した。2つの皮下腫瘍の一方を原発巣、他方を転移巣と見立てたモデルを使用した。一方の腫瘍に半導体レーザーを照射すると、他方の腫瘍は生着しない、あるいは縮小する傾向が認められた。



- (4) 治療メカニズムを腫瘍免疫学的な視点から明らかにするために腫瘍、脾臓、リンパ節より採取したリンパ球をフローサイトメトリーで評価したが半導体レーザー照射群とコントロール群の間にCD3陽性活性化型Tリンパ球の分画の明らかな差を見出すことはできなかった。



- (5) 以上の結果から半導体レーザー照射は腫瘍の増大を抑制することが明らかになった。そのアブスコパル効果についてはレーザーを照射していない部位の腫瘍の増大を抑制する傾向がみられたものの統計学的な有意差はなく、照射の方法、増感作用をもつ薬剤の併用などの検討が必要と考えられた。

- (6) 半導体レーザーを利用した治療法は、これまで遠隔転移を有する癌患者に行われてきた化学療法を中心とした治療とは全く違うアプローチであり、画期的な治療法となる可能性がある。今後も腫瘍免疫学的な観点から治療効果とそのメカニズムの検証が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山口 聡, 山本憲幸, 西川雅也, 市村典久, 加納史也, 日比英晴
2. 発表標題 半導体レーザーを用いた扁平上皮癌の治療効果の検討
3. 学会等名 第63回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2018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
---------	---------