

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2011

課題番号：20300182

研究課題名(和文)：超音波を併用した癌分子標的・血管新生阻害療法の臨床導入に向けての研究

研究課題名(英文)：Research of the introduction the molecular target and anti-angiogenic cancer therapy combined with ultrasound into clinical medicine

研究代表者：江本 精 (EMOTO MAKOTO)

福岡大学・医学部・准教授

研究者番号：80258540

研究分野：総合領域分野

科研費の分科・細目：人間医工学分化・医用システム

キーワード：血管新生、超音波治療、分子標的、癌治療、血管新生阻害

1. 研究計画の概要

本課題は、超音波を併用した癌分子標的・血管新生阻害療法の臨床導入に向けての基礎的研究である。超音波エネルギーは放射線照射とは比較にならない程人体に優しく、悪性腫瘍を中心とした今後の治療手段としての適応拡大が推察される。本研究では、これまでの基礎研究における有用性を踏まえて、がん治療における超音波併用療法の臨床導入に向けての意義を早急に確立することを目的としたものと成る。

2. 研究の進捗状況

本課題は、超音波を併用した癌分子標的・血管新生阻害療法の臨床導入に向けての基礎的研究である。超音波エネルギーは放射線照射とは比較にならない程人体に優しく、悪性腫瘍を中心とした今後の治療手段としての適応拡大が推察される。本研究では、これまでの基礎研究における有用性を踏まえて、がん治療における超音波併用療法の臨床導入に向けての意義を早急に確立することを目的としたものと成る。低出力超音波エネルギーのソノポレーション作用を応用して、悪性度が高い腫瘍であるヒト子宮肉腫のヌードマウス移植モデルに対して血管新生阻害療法の併用実験を行ってきた。抗がん剤を少量且つ頻回に使用するメトロミック療法が期待される現状を鑑み、低出力超音波エネルギーを併用した新たな治療法は有用な治療戦略の一つと成りうると考えられた。血管新生阻害剤(フマジリン誘導体：TNP-470, thalidomide)もしくは制がん剤(5-FU 誘導体, CPT-11)の低容量頻回投与と低出力超音波照射の併用は安全性も高く、がん治療に明らかな相乗効果をもたらすことを報告した(Emoto M, Cancer Sci 2009,

ChoiJamts B, Emoto M, et al. Cancer Sci 2011)。これの効果により、がん治療薬の総投与量が有意に減量できうると考えられ、QOL の改善による治癒又は延命効果をもたらされると推察される。また、低出力超音波照射の強度や頻度等についても条件提示が出来るまで絞りこむことが出来た(ChoiJamts B, Emoto M, et al. Cancer Sci 2011)。これらの研究成果は次頁に記載した科学雑誌等に掲載された。

3. 現在までの達成度

<区分>②概ね順調に進展している

理由：血管新生阻害剤(フマジリン誘導体：TNP-470, thalidomide)もしくは制がん剤(5-FU 誘導体, CPT-11)の低容量頻回投与と低出力超音波照射の併用は安全性も高く、がん治療に明らかな相乗効果をもたらすことを報告した(Emoto M, Cancer Sci 2009, ChoiJamts B, Emoto M, et al. Cancer Sci 2011)。これら効果により、がん治療薬の総投与量が有意に減量できうると考えられ、QOL の改善による治癒又は延命効果をもたらされると推察された。また、低出力超音波照射の強度や頻度等についても条件提示が出来るまで絞りこむことが出来たことを報告した(ChoiJamts B, Emoto M, et al. Cancer Sci 2011)。現在、臨床導入に向けての施設選考の検討を行っている。

4. 今後の研究の推進方策

これまでの研究成果をもとに、可及的速やかにがん臨床試験を立ち上げていく方針である。特に、難治性の高い悪性腫瘍や再発がん、また既に放射線照射が行われた再発がん等が当面の適応となると思われる。

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 10 件)

- ① Choijamts B, Naganuma Y, Nakajima K, Kawarabayashi T, Tachibana K, Emoto M: Metronomic irrinotecan combined with ultrasound irradiation for human uterine sarcoma xenografts. **Cancer Sci** 102:452-459, 2011, 査読有
- ② Emoto M, Naganuma Y, Choijamts B, Ohno T, Yoshihisa H, Kanomata N, Kawarabayashi T, Aizawa M: Novel chemoembolization using calcium-phosphate ceramic microsphere incorporating TNP-470, an anti-angiogenic agent. **Cancer Sci** 101:984-990, 2010, 査読有
- ③ Hachisuga T, Emoto M, Kawarabayashi T, Kamihara Y, Nabeshima K: Endometrial cytologic findings in tamoxifen-treated breast cancer patients. **Acta Cytol** 53: 24-28, 2009, 査読有
- ④ Negishi Y, Tsunoda Y, Hamano N, Endo Y, Takagi N, Suzuki R, Maruyama K, Batsuren C, Emoto M, Nomizu M, Aramaki Y: Ultrasound imaging and gene delivery by AG73-modified bubble liposomes. **Peptide Science** 127-130, 2009, 査読有
- ⑤ Tsujioka H, Hachisuga T, Fukuoka M, Ueda T, Miyahara D, Horiuchi S, Yoshizato T, Emoto M, Miyamoto S, Kawarabayashi, T: Monitoring of endometrial K-ras mutation in Tamoxifen-treated patients with breast cancer. **Int J Gynecol Cancer** 19:1052-1056, 2009, 査読有
- ⑥ Tsujioka H, Inoue Y, Emoto M, Sadamori R, Shiota K, Hachisuga T, Kawarabayashi, T: The efficacy of preoperative hormonal therapy before laparoscopic cystectomy of ovarian endometriomas. **J Obstet Gynecol Res** 35: 782-786, 2009, 査読有
- ⑦ Aizawa M, Ohno T, Kanomata N, Yano K, Emoto M: Anti-tumorigenesis of hollow calcium-phosphate microsphere loaded with anti-angiogenic agent. **Key Engineering Materials** 361-363:1215-1218, 2008, 査読有
- ⑧ Tsugu H, Emoto M, Oshiro S, Komatsu F, Sakamoto S, Ohta M, Fukushima T: Evaluation of the factors predicting the outcome of

transspenoidal microsurgery in patients with premenopausal microprolactinoma. **Med Bull Fukuoka Univ** 35: 1-6, 2008, 査読有

⑨ 牛嶋公生、和氣徳夫、小林裕明、蜂須賀徹、土岐尚之、増崎英明、小寺宏平、瓦林達比古、江本 精、嘉村敏治: 婦人科癌化学療法時の悪心・嘔吐に対するインジセトロン塩酸塩の有効性および安全性. **癌と化学療法** 35: 1169-1173, 2008, 査読有

[図書] (計 5 件) (分担執筆)

- ① 江本 精: 子宮肉腫. 「新臨床腫瘍学」 599-601 南江堂、東京、2009
- ② 江本 精: 総論II 高齢者の生理、病態生理 婦人科領域 (女性生殖器) 田村和夫, 鍋島一樹, 鈴宮淳司編「老年腫瘍学 Geriatric Oncology」 66-68 文光堂、東京、2008
- ③ 江本 精: 各論: 子宮頸癌. 田村和夫, 鍋島一樹, 鈴宮淳司編「老年腫瘍学 Geriatric Oncology」 242-249 文光堂、東京、2008
- ④ 江本 精: 各論: 子宮体癌. 田村和夫, 鍋島一樹, 鈴宮淳司編「老年腫瘍学 Geriatric Oncology」 249-254 文光堂、東京、2008
- ⑤ 江本 精: 各論: 卵巣癌. 田村和夫, 鍋島一樹, 鈴宮淳司編「老年腫瘍学 Geriatric Oncology」 255-261 文光堂、東京、2008

[産業財産権]

○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:

[その他]