

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：82406

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K15503

研究課題名(和文)インプラントブルオプティカルデバイスを用いた光線力学免疫療法による難治性がん治療

研究課題名(英文)Refractory cancer treatment with photodynamic immunotherapy using implantable optical devices

研究代表者

青笹 季文(Aosasa, Suefumi)

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・外科学・講師)

研究者番号：40649034

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：低出力の光線力学治療において、光増感物質の投与量と光照射条件(照射強度、照射時間)を変えることで、直接的な抗腫瘍効果を高められることを示した。また間接効果(抗腫瘍免疫)を増強させるプロトコルの道筋をつけることができた。
(特許出願予定のため概略のみ提示した。)

研究成果の概要(英文)：We showed that by changing the dosage of photosensitizer and light irradiation conditions (irradiation intensity, irradiation time) in the low power photodynamic therapy, the direct antitumor effect on tumor can be enhanced. We were also able to establish a protocol to enhance the indirect antitumor effect (antitumor immunity).
(Only the outline was shown since it is planned for patent application.)

研究分野：肝胆膵外科学

キーワード：光線力学免疫療法 膵臓外科学

1. 研究開始当初の背景

膵がんは近年増加しつつあるが、特異的な症状に乏しく、画像診断の進歩著しい今日においてもまだ早期診断が困難である。そのため多くが切除不能な進行がんの状態で見逃され、切除可能症例は 20-30%に過ぎない。現在、膵がんに対する標準治療は「外科的切除+抗がん剤(S-1)による術後補助化学療法」であるが、術後 2 年以内に約 7 割が再発し、切除後の 5 年生存率はおよそ 20%であり、いまや本邦におけるがん死の第 5 位に位置している。

申請者らは、難治性で予後不良である膵がんに対する有効性の高い新規治療方法として、光線力学作用によって誘導される免疫反応を利用した光線力学的免疫療法(PDI)の治療技術を、体内に埋め込むことができる光源(インプラント LED)と光増感剤を用いて確立することを考案した。

光線力学療法(PDT)の原理は、腫瘍細胞のミトコンドリアや小胞体に特異的に蓄積した光増感剤が、薬剤特異的な波長の光と反応して活性酸素(ROS reactive oxygen species)を発生させ、それら細胞内小器官の機能を破壊させ、細胞に強い酸化ストレスを与え、死に至らせることである。

PDT は現在、肺がんや食道がんなど光線照射のための内視鏡によるアクセスが可能で、粘膜面からの浸潤が 1-2mm のがんが臨床適応されている。PDT で照射される波長 600-800nm の光線の到達深度は対象の表面から数 mm 程度である。体腔内や実質臓器のがんは光線が到達せず、加えて診断時には 5mm を超えていることがほとんどのため、通常 PDT は適応困難である。

体腔内実質臓器に対する光線力学療法が確立できれば、手術、化学療法、放射線治療のどれとも異なる原理で、しかも低侵襲で、他の治療法と併用可能な、新しい治療 modality となることが期待できる。

光線到達範囲の制限という PDT の限界を超えるために、申請者らは PDT の光源を体腔内に導入し、腹腔内深部臓器に存在する腫瘍に対し光線力学免疫療法(PDI)を行うことを考えた。PDI では低出力長時間照射による PDT により臓器表面に露出している腫瘍の緩徐な細胞変性が誘導され、内因性のがん抗原が放出されることで、抗腫瘍免疫を賦活し、光線の届かない部位の腫瘍細胞も攻撃する。一方で腹腔内臓器、例えば膵臓や肝臓のような実質臓器への PDT は、皮膚や粘膜に対する PDT のプロトコルとは異なり、周囲の正常組織への影響が最小限でなければならない。低出力長時間照射を行う PDI はこの点においても適している。

2. 研究の目的

本研究では腹腔内臓器腫瘍への抗腫瘍効果と安全性の両方を実現する PDI のプロトコルを開発し、体内留置型デバイスを用いて

その効果をマウスで検証する。

3. 研究の方法

(1) パネル光源を用いた低出力長時間 PDT のプロトコル探索:

腹腔内実質臓器への安全性の高いプロトコルとして、低出力長時間照射 PDT を試みた。

まず、マウス背部に colon26 細胞(大腸がん細胞)を移植して皮内腫瘍を作製し、それに対して低出力長時間の PDT を行った。光増感物質としてフォトリンを用いた。低出力長時間の赤色光(波長 630nm)の照射を行うために専用の LED パネル光源を作製し、マウスをケージごとパネルの下において照射を受けさせる方式をとった(図 1)。

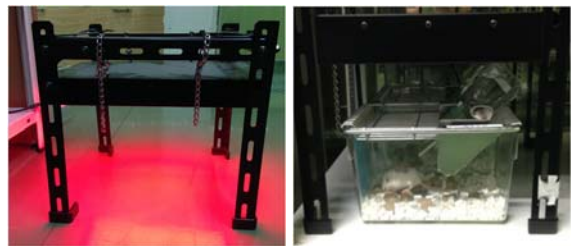


図 1. LED パネル光源を用いた低出力長時間 PDT 実験

1 匹のマウスに複数箇所の腫瘍を作製した。うち一つの腫瘍に半ドーム形状の cap を縫着し遮光して、cap を被せていない残りの腫瘍のみに光線が照射されようとした。照射を受けた腫瘍と Cap で覆われていた方の腫瘍サイズを時系列に測定することで、低出力長時間 PDT のよる間接的な抗腫瘍効果(すなわち免疫効果だと仮定した)も検証した。

同様の腫瘍を作製したコントロールマウスと比較して腫瘍増大抑制効果を観察した。更に免疫効果の存在を確認するため、同じ実験をヌードマウスで行い、腫瘍の増大率を観察した。

(2) 小型光源を用いた実験:

LED パネル光源を発展させた低出力 LED 小型光源をマウスの背部に装着して局所の低出力長時間照射による効果を確認した。この小型光源の出力は LED パネル光源と同レベルであるが、腫瘍に被せて装着し局所のみを照射することができるので、正常部位の皮膚光線過敏症を起こす危険はない。また電池を交換することにより 24 時間以上の長時間連続照射も可能である。全身照射型パネル光源と、体腔内光源の橋渡しのこのデバイスを用いて、パネル光源で開発したプロトコルのさらなる改善を試みた。

本実験に関わるすべてプロトコルは、防衛医大倫理審査承認済である。

4. 研究成果

特許申請予定につき後日提出予定

5. 主な発表論文等

未発表

6. 研究組織

(1) 研究代表者

青笹 季文 (AOSASA Suefumi)
防衛医科大学校・外科・講師
研究者番号：40649034

(2) 研究分担者

守本 祐司 (MORIMOTO, Yuji)
防衛医科大学校・その他の部局等・准教授
研究者番号：10449069

(3) 研究分担者

緒方 翔 (OGATA, Shou)
防衛医科大学校・その他の部局等・准教授
研究者番号：00531435

(4) 研究分担者

野呂 拓史 (NORO, Takuji)
防衛医科大学校・外科・助教
研究者番号：10385346

(5) 研究分担者

山本 順司 (YAMAMOTO, Junji)
防衛医科大学校・外科・教授
研究者番号：40342654

(6) 研究分担者

辻本 広紀 (TSUJIMOTO, Hironori)
防衛医科大学校・外科・講師
研究者番号：80554998