

平成30年6月26日現在

機関番号：32645

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19985

研究課題名(和文) 間質性肺炎動物モデルを用いた光線力学的治療の影響の検討

研究課題名(英文) Investigation into the effects of photodynamic therapy using an interstitial pneumonia animal model

研究代表者

今井 健太郎 (IMAI, KENTARO)

東京医科大学・医学部・助教

研究者番号：30408140

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではラットを用いたブレオマイシン誘発障害モデルを作成し、全身麻酔下に開胸を行い肺へレーザー照射を施行した。病理組織所見では、HE染色にてブレオマイシン投与群においては線維芽細胞の増生、胸膜の線維化等が確認され、肺の線維化を認めた。レーザー照射部位に関しては好中球の増加やフィブリンの浸出、肺胞上皮の肥厚が確認され、組織の壊死を認めた。また、レーザー照射部位周辺の組織においてはレーザー照射の影響は認められなかった。ブレオマイシン非投与群においても同様の効果が認められた。今回の研究では間質性肺に対するPDTの影響は少ないものと考えられた。

研究成果の概要(英文)：We developed a bleomycin-induced disorder model using rats, and performed thoracotomy under general anesthesia and laser irradiation of the lungs. The test groups included bleomycin-administered and bleomycin-nonadministered groups. HE histopathological findings showed fibroblast proliferation and pleural fibrosis in the bleomycin-administered group, confirming lung fibrosis. In the laser irradiation site, neutrophilia, fibrin leaching, and hypertrophy of the alveolar epithelium were confirmed, and tissue necrosis was observed. Laser irradiation showed no effect on the tissue around the laser-irradiated portion. Even in the bleomycin-nonadministered group, tissue necrosis of the laser-irradiated site was observed, indicating the laser irradiation effect of PDT. In the tissues around the laser irradiation site, findings suggesting inflammation were not evident. Herein, the effects of PDT on the rat lung interstitium were negligible in the bleomycin-induced disorder model.

研究分野：医学 呼吸器外科

キーワード：肺癌 光線力学的治療 間質性肺炎

1. 研究開始当初の背景

我が国の肺癌死亡者数は増加の一途をたどる一方で、健診におけるCT撮影の普及などから無症候性での発見も多く、手術適応症例も増加している。2008年の呼吸器外科手術統計によると、手術後30日以内の手術関連死亡率は約0.4%、在院死亡率は0.9%であり、手術関連死亡の最大の要因は間質性肺炎術後急性増悪であった。肺癌手術症例の約5%程度に間質性肺炎の合併がみられるとともに、間質性肺炎患者の約10%に肺癌を合併すると言われている。

我々は低侵襲、低コストで肺機能を温存可能な、PDTにより末梢肺に発生する肺癌を治療することを計画してきた。PDTは、腫瘍親和性光感受性物質と低出力レーザーによる光線力学的反応により抗腫瘍効果を有する治療法で、従来から中心型早期肺癌に奨励される治療法である。米国NCIの肺癌治療方針、日本肺癌学会の肺癌診断・治療ガイドラインでPDTは内視鏡的早期肺癌に奨励されている。現在までに当施設で施行した早期肺癌に対するPDT症例数は、300例以上を数えており、従来のフォトフリンという光感受性物質を使用したPDTでは根治が難しいとされてきた1.00cm以上の腫瘍径の病巣に対して、レザフェリンPDTは強い抗腫瘍効果を有することを明らかにしてきた。2010年の診療報酬の改定により肺癌に対するPDTは、中心型早期肺癌だけでなく「その他の肺癌」に対しても保険診療可能になった。また近年の技術発展により従来到達できなかった部位に内視鏡的にアプローチすることが可能になっている。

現在、我々は末梢小型肺癌に内視鏡的にアプローチし、PDT施行にて肺癌を治療する技術確立するための研究を遂行中である。日本原子力研究開発機構の岡らによる核融合炉の配管補修技術を発展させた特許「極細複合型光ファイバーを用いた内視鏡システム(特許

第4521528)」の開発による技術を末梢肺癌に対するPDTに応用するものである。複合型光ファイバーは、以前にハイリスク胎児に対する子宮内治療に使用された実績があり、医療への様々な応用が期待される。「極細複合型光ファイバー」は、1mm径の一本のファイバーで画像伝送とレーザー照射が可能であるため、末梢肺野に対してアクセス性が向上し、末梢病変の観察、診断を行った後、的確なレーザー照射が可能となる。さらに、「鮮明な画像」、「画像の構築による視野拡張」、「腫瘍径の計測」、「レーザー照射のシミュレーション」が可能である。

2. 研究の目的

本研究は、間質性肺炎合併小型末梢肺癌に対する光線力学的治療(photodynamic therapy:PDT)の影響を明らかにすることを目的とする。高齢化社会に伴い増加が予想される高齢者の間質性肺炎合併小型末梢肺癌に対する治療法の確立をめざすものである。我々は現在、PDTで小型末梢肺癌に対する治療法の開発を行っているが、PDTが間質性肺炎を有する肺に対してどのような影響を与えるか明らかにした研究は現在まで存在しない。そこで今回、間質性肺炎モデルであるブレオマイシン(bleomycin:BLM)誘発肺障害モデルラットに対しPDTを施行することにより、PDTが間質性肺炎を有する肺に対してどのような影響を与えるかを明らかにする。

3. 研究の方法

本研究では、間質性肺炎を有する肺にPDTを施行した場合、どのような変化が起こるか調べる。肺線維症のモデルとして知られるブレオマイシン誘発肺障害モデルのラットに対し従来のダイオードレーザーによるPDTを施行し、肺組織にどのような変化が生じるか、病理学的、免疫組織学的に検討する。原

子力研究開発機構が開発した径 1.0 mm の極細複合型光ファイバーを用いて PDT を施行し、病理学的、免疫組織学的に検討する。

「末梢小型肺腺癌に対する経気管支鏡的治療」の確立。今後増加が予想される、高齢者間質性肺炎合併症患者の小型肺癌に対する治療法の確立をめざす。

4. 研究成果

本研究ではラットを用いたプレオマイシン誘発障害モデルを作成し、全身麻酔下に開胸を行い直接肺へレーザー照射を行う検討を行った。試験群構成はプレオマイシン投与群（レーザー照射あり、なし）、プレオマイシン非投与群（レーザー照射あり、なし）の計 4 群とした。プレオマイシン投与 1 週間後にレーザー照射を行った。腫瘍親和性光感受性物質であるレザフィリンを尾静脈に投与し、投与 2 時間後に 664 nm のダイオードレーザーにより PDT を施行し、1 週間後に肺を摘出した。病理組織所見では、HE 染色にてプレオマイシン投与群においては線維芽細胞の増生、胸膜の線維化等が確認され、肺の線維化を認めた。レーザー照射部位に関しては好中球の増加やフィブリンの浸出、肺胞上皮の肥厚が確認され、組織の壊死を認めた。また、レーザー照射部位周辺の組織においてはレーザー照射の影響は認められなかった。プレオマイシン非投与群においてもレーザー照射部位組織の壊死を同様に認め、PDT のレーザー照射の効果が認められた。レーザー照射部位周辺の組織においてはこれらも炎症細胞や好中球の増加等炎症を示唆する所見は認められなかった。

今回の研究では、プレオマイシン誘発障害モデルにおいて、ラットの間質性肺に対する PDT の影響は少ないものと考えられ、間質性肺炎合併の小型肺癌患者への光線力学的治療の確立の貢献に寄与する研究と思われた

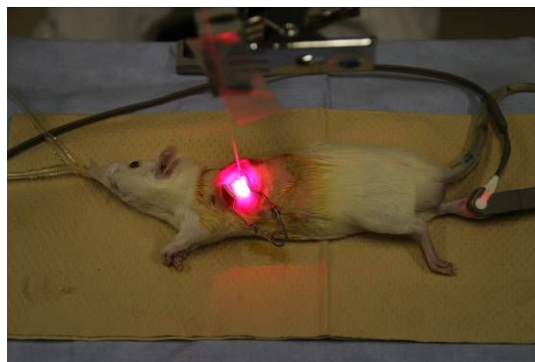


図 1 全身麻酔下、開胸にてレーザー照射

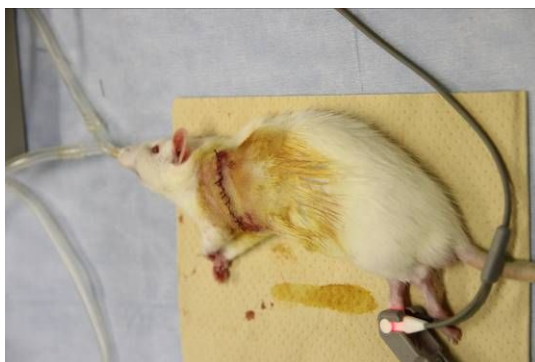


図 2 レーザー照射後閉胸



図 3 レーザー照射 1 週間後に肺を摘出

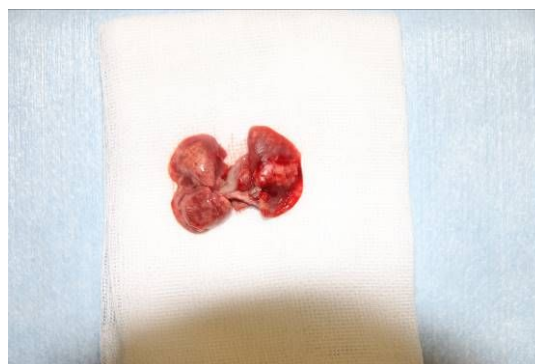


図 4 摘出されたマウス肺 レーザー照射部位()

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 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔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 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〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今井 健太郎 (IMAI, Kentaro)
東京医科大学・医学部・助教
研究者番号：30408140

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()