

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2006～2009

課題番号：18300175

研究課題名（和文） 脳腫瘍に対する新規超音波セラグノーシス・システムの開発

研究課題名（英文） Development of “theragnosis” system for malignant glioma

研究代表者

馬目 佳信 (MANOME YOSHINOBU)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：30219539

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：脳腫瘍, 超音波診断, 超音波治療, 音響化学療法, マイクロバブル

#### 1. 研究計画の概要

脳腫瘍、特にグリオーマは各種補助療法を行っても悪性の予後不良な疾患でありより有効な治療法の開発が望まれている。この際、本腫瘍は頭蓋外への転移を起こさないため手術後の局所再発さえ制御できれば患者の長期生存が期待できる。そこで本研究では超音波を用いマイクロバブルなどの超音波造影剤を利用して治療（セラピー）と診断（ディアグノーシス）とを局所で同時に行なういわゆるセラグノーシスのシステム開発を行っている。研究内容は(1)新規3次元脳腫瘍モデル、(2)音響化学活性物質、(3)脳腫瘍イメージング用診断プローブ、(4)新規治療用トランスデューサーと照射装置、の4要素から構成される。最終的には診断と治療ができる装置を実際に試作する。

#### 2. 研究の進捗状況

(1)について組織適合性・組織吸収性ゼラチンをスカフォールドにした3次元システムを作成しその中で各種ヒト脳腫瘍細胞株を立体培養した。この装置の中で腫瘍細胞は突起を伸ばし、超音波照射を行なっても通常の

培養と異なり細胞が剥がれず、トランスデューサーを含む治療用超音波の条件が決定された。得られた条件は実験動物で確認された。なおここでの成果から同じグリオーマでも株の間で異なった接着様式を呈し、形態は腫瘍細胞の種類によって多岐に渡ることを報告した。(2)について現在超音波造影剤として用いられているマイクロバブル製剤を選択した。この物質はキャビテーション効果が強く治療効果が優れていた。(3)診断用プローブを3次元培養した脳腫瘍およびラット皮下脳腫瘍モデルで検討し、①画像が最も鮮明に見えること、②治療用のトランスデューサーと一体化して設計する必要があることからフィンガータイプのプローブとし、規格を決定した。(4)治療用超音波周波数は頭蓋骨を通過することが可能かつ十分な強度を脳内組織に与えることができる500kHzを選択してトランスデューサーを作成した。診断用プローブの位置は治療用ビームの焦点に置く必要から、最終的に口径60mmのトランスデューサーのビームシミュレーションを行い、中央に診断用超音波プローブをための

19mmの角穴を空けたものを作製した。超音波照射はマイクロバブルとの併用時、2.61W/cm<sup>2</sup>の強度で照射時間依存性に脳腫瘍細胞の膜を破壊し治療効果があることが示された。

### 3. 現在までの達成度

達成度について、研究はおおむね順調に進展している。年度ごとの計画に沿って研究は進展している。平成20年度には予定通り試作機を作成したが、この装置のスペックは平成18年度19年度で得られた研究成果を用いたものであった。当初治療用超音波には周波数200kHz、強度3W/cm<sup>2</sup>のものを用いる予定であったが、シミュレーションで200kHzのものは口径を広くしても超音波ビームが十分に収束せず、正常の中樞神経系組織を回避して腫瘍部に治療用超音波を安全に照射することが難しいことが判ったため、平成19年度末にビームの収束性のより安定な500kHzの周波数のトランスデューサーに切り替えた。その結果、試作機で用いられた超音波プローブとトランスデューサーは診断と治療の両者において目的を満足させるものに近づいた。

### 4. 今後の研究の推進方策

試作装置は今後、結果や性能を観察しながら順次改良を行っていく予定である。最終的には実際に脳腫瘍に用いることの可能な装置として発展させる。これまでに得られた技術や方法での結果をフィードバックさせながら来年度、試作機を完成させる。

### 5. 代表的な研究成果

[雑誌論文] (計1件)

Manome Y, Furuhashi H, Hashimoto A, Funamizu N, Suzuki R, Ishizawa S, Akiyama N, Kobayashi T, Watanabe M. Application

of Therapeutic Insonation to Malignant Glioma Cells and Facilitation by Echo-contrast Microbubbles of Levovist. Anticancer Research 29: 235-242, 2009.

[学会発表] (計13件)

馬目佳信、小林寿光、幡場良明、渡辺美智子 三次元培養脳腫瘍細胞の形態学的変化 日本顕微鏡学会第65回学術講演会 平成21年5月29日 仙台国際センター 顕微鏡 Vol.44, Supplement1, p120. 2009.

Y Manome, T. Kobayashi, M. Watanabe Morphologic characterization of human glioma cells in three-dimensional cell culture 9<sup>th</sup> Asia-Pacific Microscopy Conference (APMC9) Nov. 4, 2008, ICC, Jeju, Korea.

Manome Y, Watanabe M. (Invited) Three-dimensional cell culture of human glioma cells and morphological differences. Eighth International Conference of Anticancer Research. Oct 18, 2008, Kos, Greece.

馬目佳信 超音波による悪性腫瘍治療法の可能性について 平成20年1月8日 高知大学医学部公開セミナー 高知 南国市.

Watanabe M, Hataba Y, Manome Y. Morphology of human brain tumor in three-dimensional cell culture The 16th International Microscopy Congress. September 7, 2006, Sapporo Japan. など

[その他] (計2件)

馬目佳信 光線力学的療法と音響力学的療法 慈大新聞 「診療メモ」 平成20年6月号. など