

平成22年6月2日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2009

課題番号：19591537

研究課題名（和文） 消化管癌に対する新たな光線力学療法の開発

研究課題名（英文） Development of the new photodynamic therapy to intestinal cancer

研究代表者

田中 達郎（TANAKA TATSUO）

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90273185

研究成果の概要（和文）：NPe6 光線力学的療法の、ヒト消化管癌治療に対する有効性を実験的に検証した。ヌードマウスに移植したヒト由来の消化管癌に対して、既存の薬剤と同等以上の抗癌効果を認めら、今までは不可能であった繰り返しのレーザー治療を安全に行え、その場合の抗癌効果も確認された。治療後 4 週間の暗室生活の必要性、繰り返し治療が不可能という、既存の光線力学的療法の問題点を NPe6 が解決してくれる可能性が確認された。

研究成果の概要（英文）：I verified experimentally the validity to the human intestinal cancer treatment of a NPe6 photodynamic therapy(PDT). To the intestinal cancer of the human origin transplanted to the nude mouse, in the existing medicine and the anti-cancer effect more than equivalent, I could perform the PDT of the impossible repetition safely, and the anti-cancer effect in that case was also checked private seals and until now. A possibility that the necessity for the darkroom life for four weeks and repetition medical treatment are impossible and that NPe6 would solve the problem of the existing light dynamic treatment was checked after medical treatment.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：消化器癌

科研費の分科・細目：7302

キーワード：光線力学療法、消化管癌

1. 研究開始当初の背景

光線力学的治療 (Photodynamic therapy, PDT) は腫瘍集積性を有する光増感剤を投与し、腫瘍にレーザー光を照射することによって、腫瘍細胞に取り込まれた光増感剤が励起され一重項酸素が生じ、腫瘍細胞を選択的に破壊する抗腫瘍治療法である。腫瘍辺縁部遺残が PDT の治療成績を大きく左右しており、この原因はレーザー照射直後腫瘍細胞障害を示さず、3日後以降に細胞障害が生じる PDT の作用機序による。短期間での追加 PDT 治療を可能とするためには、光線過敏症が軽度であり、代謝が早い新たな光増感剤が必要であり、これにより PDT の治療成績向上が図れよう。フォトフリン PDT では患者は最初の1週間はテレビ鑑賞も出来ず、4週間最大照度 300ルクス (夜間の薄暗い部屋程度の明るさ) の暗室入院生活を余儀なくされている。本学では本邦で唯一 PDT 専用病棟を有し、患者のケアにあたっているが、それでも治療が必要なうつ状態に陥った患者がいた。患者の立場からも光線過敏が軽減された PDT が望まれている。一方近年消化管癌に対する外科治療、放射線治療の進歩により、これらの治療後の表在再発、2次癌に対する治療法としての PDT の応用を本学では進めている。実際には放射線化学療法後の下咽頭、食道癌表在再発や癌手術後の再建腸管に発生した2次癌には、安全性が確保されているレーザー照射エネルギー量内での照射を繰り返し行うこと、すなわち PDT 追加治療を容易にする必要がある。これらの問題点を解決するため、光線過敏症の軽微な光増感剤 talaporfin sodium (NPe6) による消化器癌 PDT を開発することを企図した。現在 NPe6 の動物実験に関する論文発表では扁平上皮癌に対する研究のみであり、ヒト消化管腺癌に対する研究はいまだなされていない。臨床では NPe6 は肺癌のみ保険適応を受けているが、やはり消化管癌に対する研究報告はない。がん治療の進歩により、低侵襲な治療法が開発され、患者の QOL に貢献している。PDT は低侵襲がん治療法のひとつであり、その応用範囲はさらに拡大できる

ものと思われるが、それを阻止する大きな要因が短期間での追加治療が不可能なことと光線過敏症にある。この問題を解決することにより、PDT が低侵襲癌治療の更なる展開に寄与でき、特に1次治療後再発がんや2次がん患者の低侵襲治療の中心的な役割を担えるものと考えている。

2. 研究の目的

基礎的検討では最初に NPe6 による消化器癌の治療効果を *in vivo* の実験系で評価する事にある。田中が樹立したヌードマウス可移植性ヒト食道がん、胃がん、大腸がん株をヌードマウス皮下移植し、NPe6 のこれら腫瘍に対する効果を *in vivo* で立証する。すでにパイロットスタディーとしてヒト胃がんをヌードマウス背部皮下に移植した動物モデルを用い、NPe6 の抗腫瘍効果を確認した。今後食道癌、大腸癌と癌種を増やし、同時に動物数を増やしてヒト消化管癌に対する NPe6 の抗腫瘍効果を確認したい。その後田中が樹立した消化管癌同所移植モデル (Cancer Res. 55: 836-839, 1995) を用い、よりヒト生態に近似した *in vivo* 実験系での抗腫瘍効果を検討する。一方、既存の光増感剤フォトフリンとの抗腫瘍効果比較試験を行う。更に追加 PDT の効果を検討する。ヌードマウス皮下移植したヒト消化管癌が PDT1 回治療では治療が得られない大きさ (1 cm) に達してから、NPe6PDT を行い、その2週間後に追加 PDT を行い、遺残腫瘍に対する有効性を検討する。以上の動物実験にて臨床応用への科学的根拠を構築する。

現在まで PDT の治療成績向上を目指して、光感受性物質の開発が盛んに行われて来た。光増感剤の抗腫瘍効果を増強させることが、PDT の治療成績向上を目指した現在の研究の主流である。故に我々もフォトフリンのリポソーム化の研究を行っており、抗腫瘍効果の増強を確認しているが、単回レーザー照射では治療の限界があることが判明した。本研究では光増感剤の有害事象を軽減させ、追加 PDT によりその治療効果を向上させるという

企図が特色である。現在消化管表在癌ではESDが普及しているが、ESDは手技の難易度が高いため習得は限定されている。PDTはその適応疾患はESDと同様であるが、手技は病変部にレーザーを照射するという簡便性が利点である。内視鏡観察時に組織生検ができる技量を有する医師ならばPDTは容易に施行でき、その治療効果はESDに劣らない。しかし、4週間の暗室入院、高価なレーザー発信装置（エキシマダイレーザー）がその普及を阻害している。NPe6PDTでは2週間の安易な光線管理下での入院、安価なレーザー発信装置（半導体レーザー）がPDTの普及を促進し、医療経済上も有益と考える。PDT適応症例が最も多い消化管癌に対してNPe6PDTを導入することで、安易な手技でESD同等の治療効果が得られる治療法の確立を目指したい。

3. 研究の方法

(1) ヒト消化器癌に対するNPe6PDTの効果
ヒト胃癌株MT2をヌードマウス背部皮下に移植。移植3週間後に治療群にはNPe6 10mg/kgを、対照群には生理食塩水を静脈内投与し、投与1時間後に半導体レーザー装置により664 nmのレーザーを腫瘍部分に100J/cm²のエネルギー量照射する。照射7日後に腫瘍を摘出し、PDTの抗腫瘍効果を評価する。

(2) ヒト消化器癌に対するNPe6PDTとフォトフリンPDTの比較検討
ヒト胃癌株MT2をヌードマウス背部皮下に移植。移植3週間後にNPe群にはNPe6 10mg/kgを、PF群にはフォトフリン10mg/kgを静脈内投与し、NPe群では投与1時間後に半導体レーザー装置により664 nm、PF群ではエキシマダイレーザー装置により630nmのレーザーを腫瘍部分に100J/cm²のエネルギー量照射する。照射7日後に腫瘍を摘出し、両者の抗腫瘍効果を比較検討する。

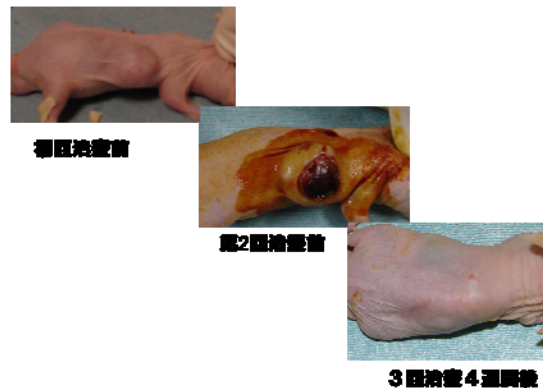
(3) ヒト消化器癌に対するNPe6PDT追加治療の評価
ヒト胃癌株MT2をヌードマウス背部皮下に移植。移植6週間後にNPe6 10mg/kgを投与し、投与1時間後に半導体レーザー装置により664 nmのレーザーを腫瘍部分に60J/cm²のエネルギー量照射する。追加治療群では同様のPDTを2週間後に行い、初回治療6週間後に腫瘍を摘出し、その抗腫瘍効果を病理組織学に比較検討する。

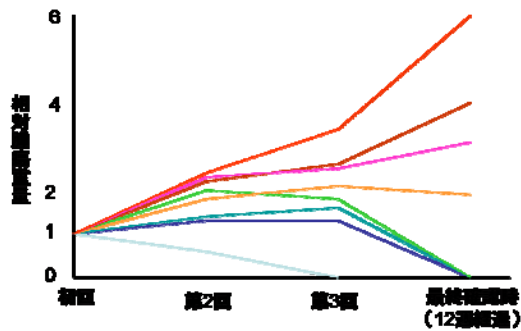
4. 研究成果

(1) NPe6・PDTの抗腫瘍効果はCR:87.5% (7/8)であり、同様のフォトフリン・PDT (62.5%, 5/8) と同等以上の抗腫瘍効果であった。その後12週間経過観察したが、腫瘍の再発を認めなかった。



(2) 8匹中7匹が3回、1匹が2回のPDTが行われた。全例重篤な合併症は認めず、複数回のPDTが施行できた。CRは50% (4/8)であった。





NPe6・PDT のヒト胃がんに対する抗腫瘍効果は従来のフォトフリンに勝るものであった。NPe6・PDT は 2 週間隔での追加治療が可能であり、安全性、抗腫瘍効果共に良好な成績であった。以上の結果から NPe6 の胃がんへの臨床応用への展開が期待される。

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)

[学会発表] (計 2 件)

- ① 田中達郎, 家族性大腸腺腫症患者における十二指腸病変の内視鏡診断と治療, 第75回日本消化器内視鏡学会総会, 2008年5月24日, 神奈川県横浜市
- ② 田中達郎, Talaporfin sodium (NPe6) のヒト胃癌に対する抗腫瘍効果の基礎的検討, 第28回日本レーザー医学会総会, 2007年9月15日, 北海道旭川市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 達郎 (TANAKA TATSUO)
 浜松医科大学・医学部附属病院・講師
 研究者番号：90273185

(2) 研究分担者

今野 弘之 (KONNO HIROYUKI)
 浜松医科大学・医学部・教授
 研究者番号：00138033

神谷 欣志 (KAMIYA KINJI)
 浜松医科大学・医学部附属病院・助教
 研究者番号：20324361

太田 学 (OHTA MANABU)
 浜松医科大学・医学部・助教
 研究者番号：40397394

(3) 連携研究者 ()

研究者番号：