

研究種目:若手研究(B)

研究期間:2008~2009

課題番号:20790915

研究課題名(和文)

温熱療法と高気圧酸素治療の2者併用による化学療法、放射線治療の増感効果の検討

研究課題名(英文)

Combination of hyperthermia and hyperbaric oxygen treatment to improve the antitumor efficacy of chemotherapy or radiotherapy

研究代表者 大栗 隆行(OHGURI TAKAYUKI)

産業医科大学・医学部・助教

研究者番号:80469395

研究成果の概要(和文):

温熱療法と高気圧酸素治療は、それぞれ抗癌剤の治療効果を増感することが確認されているが、両者を抗癌剤に併用した場合に治療効果の増感が得られるかの検討はなされていない。抗癌剤(カルボプラチン)に温熱療法および高気圧酸素療法の両者を併用した際の効果をマウスに移植した腫瘍を用いて検討した。結果としてカルボプラチン・温熱・高気圧の3者を併用した場合、最も腫瘍成長の遅延が生じる点を確認され、有効な治療法となる可能性が示された。

研究成果の概要(英文):

The rationale for the use of hyperthermia (HT) or hyperbaric oxygen treatment (HBO) as a chemosensitizer has been reported. However, no experimental study has ever been reported on the combination of HBO and HT to improve the antitumor efficacy of chemotherapy. We confirmed that the combination of HT and HBO can be used to enhance the efficacy of a chemotherapeutic agent of carboplatin in experimental tumor models.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,700,000	510,000	2,210,000

研究分野:医歯薬学

科研費の分科・細目:放射線科学

キーワード:(1)温熱療法 (2)高気圧酸素 (3)化学療法 (4)カルボプラチン (5)低酸素細胞

1. 研究開始当初の背景

温熱療法は癌細胞への直接的な細胞膜損傷や蛋白質変性などによる殺細胞

効果とともに、抗癌剤の抗腫瘍効果を増感することが大きな特徴である。放

射線抵抗性である癌組織中の低酸素細胞は温熱感受性が高く、42-43℃の加温と放射線治療の併用で相乗効果をもたらす。現在、臨床で使用されている大部分の抗癌剤が 41-43℃の加温と同時に抗癌剤を投与することで高い相乗効果を見せている。

高気圧酸素治療は、腫瘍内の低酸素細胞を酸素化する放射線治療増感剤として注目されてきた。抗癌剤との併用においても、腫瘍内の酸素分圧の上昇は治療効果を高めることから、多くの抗癌剤において、高気圧酸素治療の併用で増感効果が確認されている。

本邦では高気圧酸素治療は、放射線治療あるいは抗癌剤との併用において健康保険の適応となっている。我々は約4年前より、化学療法、温熱療法、高気圧酸素治療の3者併用治療を進行非小細胞肺癌や進行直腸癌患者に施行してきた。しかしながら、これらの併用治療は、基礎的な動物実験による検討が全くなされていない。

2. 研究の目的

動物実験において抗癌剤に温熱療法と高気圧酸素療法を加えることで、どの程度の増感効果が得られるかを検証する。さらに抗癌剤投与と加温、加圧のタイミングを検討することで、最も効果的な治療スケジュールを推定する。さらに、経時的に腫瘍内酸素分圧を測定し、かつ低酸素細胞含有比率の異なる2種類の腫瘍を使用することで、治療による低酸素細胞の酸素化を把握し、腫瘍成長抑制効果との相関を検討する。

3. 研究の方法

8週齢の C3H/HeN マウスに対して、

SCC-VII 腫瘍を大腿部に担癌し、我々が臨床で施行した治療スケジュールと同様に、抗癌剤（カルボプラチン 50mg/kg）投与、温熱療法（41.5℃、30分）、高気圧酸素治療（2絶対気圧 60分間）を連続的に施行し、腫瘍成長抑制効果を腫瘍容積より測定した。また、対照群としてカルボプラチン・温熱群、カルボプラチン・高気圧群、カルボプラチン単独群、無治療群をそれぞれ該当する上記方法で処理した。各群9匹のマウスを用いた。また、抗癌剤、放射線、温熱、高気圧の投与順序の組み合わせにより各群9匹でコントロール群も含め治療を行った。治療後、癌細胞の増殖を確認し温熱処理や高気圧酸素による腫瘍成長抑制効果を検討した。また、組織内酸素分圧測定器（POG-203, ユニークメディカル社）を用いて各治療中の腫瘍内酸素分圧を測定した。

4. 研究成果

平均腫瘍体積が2倍になるまでの日数は、カルボプラチン・温熱・高気圧群は12.4日、カルボプラチン・温熱群8.3日、カルボプラチン・高気圧群5.8日、カルボプラチン単独群5.5日、無治療群4.9日であり、カルボプラチン・温熱・高気圧群において最も腫瘍成長の遅延が確認された（図1）。

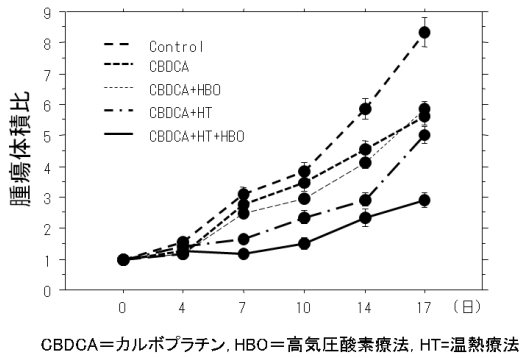


図 1 各群の治療後の経時的腫瘍体積比

各治療法の施行順序を変化させ、最適な治療スケジュールを検討した結果、カルボプラチン投与→温熱療法→高気圧酸素療法の治療順序で高い腫瘍成長の遅延が得られる傾向がある点を確認した (図 2)。

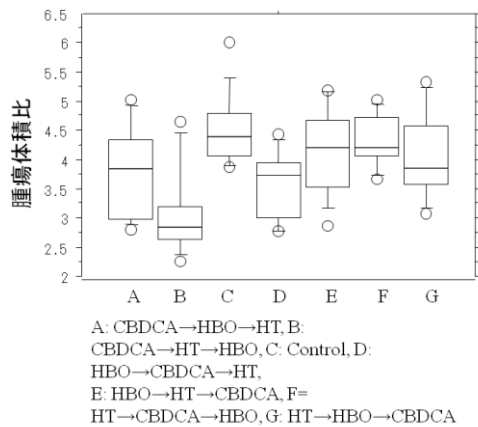


図 2 各治療スケジュールによる 12 日後の腫瘍体積比

腫瘍内酸素分圧の測定により、温熱療法および高気圧酸素療法の施行時に高い酸素分圧が維持されている点を確認した (図 3)。

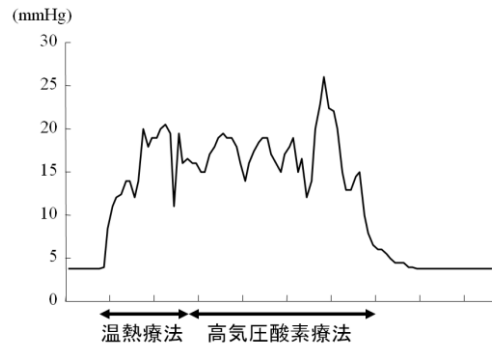


図 3 腫瘍内酸素分圧の処置中の経時変化

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 2 件)

- ① 大栗隆行, 矢原勝哉, 文昇大, 山口晋作, 興梠征典, 柿原ひろ代, 法村俊之, 櫻田尚樹, 今田肇, 成定宏之
温熱療法と高気圧酸素治療の 2 者併用によるカルボプラチンの増感効果—動物実験での検討
第 22 回九州・山口地区ハイパーサーミア研究会
2009 年 7 月 25 日 北九州市
- ② 大栗隆行, 矢原勝哉, 文昇大, 山口晋作, 興梠征典, 柿原ひろ代, 法村俊之, 櫻田尚樹, 今田肇, 成定宏之
温熱療法と高気圧酸素治療の 2 者併用によるカルボプラチンの増感効果—動物実験での検討
日本ハイパーサーミア学会第 26 回大会
2009 年 9 月 12 日 千葉市

[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 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]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大栗 隆行 (OHGURI TAKAYUKI)
産業医科大学・医学部・助教
研究者番号：80469395

(2) 研究協力者

文 昇大 (MOON SEUNG DAE)
産業医科大学・医学部・大学院生

矢原 勝哉 (YAHARA KATSUYA)
産業医科大学・医学部・助教
研究者番号：80441830

櫛田 尚樹 (KUNUGITA NAOKI)
国立保健医療科学院・生活環境部・部長
研究者番号：90178020

法村 俊之 (NORIMURA TOSHIYUKI)
産業医科大学・医学部・教授
研究者番号：20039530

興梠 征典 (KOROGI YUKUNORI)
産業医科大学・医学部・教授
研究者番号：60195691

(3) 連携研究者

()

研究者番号：