

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04555

研究課題名（和文）音響力学的療法における治療効果増強薬剤の探索的研究

研究課題名（英文）Exploratory Research on Therapeutic Efficacy Enhancing Agents in Sono-dynamic Therapy

研究代表者

岡本 淳 (Okamoto, Jun)

東京女子医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：10409683

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：HIFUの基本的な性能を評価するために、HIFUビームの精密測定、HIFU焦点の温度測定、ブタ膵臓に対するHIFU照射実験を行った。HIFUビーム測定については、加熱波とトリガー波、1点照射と6点照射について実施した。また、HIFU焦点の温度測定は、摘出臓器に対して正確な位置に細径の熱電対を挿入する治具を製作して実施した。ブタ膵臓に対する照射実験では、ターゲット部位以外への影響とターゲット部位の組織観察を実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

集束超音波治療に音響力学的効果を組み合わせた治療法は、腫瘍集積性のある音響感受性薬剤を併用することでHIFU照射出力を低減させつつ腫瘍破壊効果を増強させ、HIFU治療のリスクであった治療部位以外への意図しない照射による正常細胞への影響を低減させる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：To evaluate the basic performance of HIFU, precise measurement of the HIFU beam, temperature measurement of the HIFU focus, and HIFU irradiation experiments on the porcine pancreas were conducted. The temperature measurement of the HIFU focal point was performed by fabricating a jig to insert a thin thermocouple at a precise position in relation to the excised organ. In the irradiation experiment of the pig pancreas, the effects on the non-target area and the tissue observation of the target area were conducted.

研究分野：超音波治療

キーワード：集束超音波 HIFU

1. 研究開始当初の背景

高密度集束超音波 (high-intensity focused ultrasound: HIFU) 治療では、治療装置に取り付けられた多数の超音波発信源(トランスデューサ)から多数の超音波を体内目的部位の1点に集束させ、体外から組織の焼灼を行う。HIFU 治療単体は、欧州を中心に前立腺肥大、子宮筋腫、子宮腺筋症、転移性・原発性骨腫瘍、変形性関節症、神経障害性疼痛、前立腺がんが薬事承認されており、日本でも前立腺肥大、子宮筋腫、骨本態性振戦、パーキンソン病において承認されている。この HIFU に対し、音響力学的療法 (sonodynamic therapy: SDT) は、がん細胞に取り込ませた音響感受性物質に体外から超音波を照射し、その相互作用として発生する殺細胞効果によってがんを治療する方法である。SDT の効果は、超音波照射によってマイクロバブルが発生し圧壊する際に生じる 1) マイクロジェットが細胞膜透過性の亢進を起こす、2) 高温高圧によって同時に投与した音響感受性物質が励起され、励起状態が基底状態に戻る際に発生した活性酸素が腫瘍細胞傷害性を起こす、という 2 つの作用機序が考えられている。HIFU にこのような SDT を組み合わせた治療法は、腫瘍集積性のある音響感受性薬剤を併用することで HIFU 照射出力を低減させつつ腫瘍破壊効果を増強させ、HIFU 治療のリスクであった治療部位以外への意図しない照射による正常細胞への影響を低減する目的で開発されている。この SDT に必須となるキャビテーションを体内において確実に発生させるため、東北大学吉澤らは強力超音波パルス照射を組み合わせる新しい HIFU 照射方法を開発した。さらに HIFU 装置の国内開発により、従来の 1 点照射から、時分割照射技術を用い 6 角形の各頂点に配置した 6 つの円に照射することで照射範囲を拡大させ治療時間を短縮させることを可能にした。

東京女子医科大学と東北大学はこれまでに、独自に開発してきた HIFU 照射機器を応用した SDT の実用化開発研究を東京大学の片岡一則教授・東京工業大学の西山伸宏教授とともに最先端研究開発支援 (FIRST) プログラム (2009~2013) で行ってきており、プロジェクトで開発されたエピルピシンを内包したナノミセル型の抗がん剤 NC-6300 を使用した SDT の優れた治療効果を動物実験によって実証することに成功した。マウスを用い NC-6300 を音響感受性薬剤として用いた SDT の効果について、NC-6300 が抗腫瘍効果を示す用量の 1/6 (2.5 mg/kg) 量の薬剤に HIFU を併用し、マウス大腸がん細胞 colon 26 の皮下移植モデルマウス、及びヒト膵がん細胞 MIA-PaCa 2 皮下移植モデルマウスにおいて薬剤単独や HIFU 単独に比較し有意に腫瘍増大抑制効果を示した。

これまでの研究における NC-6300 の選定理由は、超音波照射下のドキシソルピシンにおいて活性酸素が発生することが確認されており (梅村ら, Cancer Letters, 1997) ドキシソルピシンの立体異性体であるエピルピシンを含んだナノミセル製剤であれば、DDS 効果によりさらに抗腫瘍効果が高くなると推測されたことによる。NC-6300 において現段階で効果は示されており、今後この組み合わせにおいて治験実施に向けた準備を進めていく計画だが、超音波下においてどのような種類の薬剤が抗腫瘍効果を増大するかについての網羅的な研究はなされておらず、SDT の機序に関しても解明が進んでいない。これが本計画の学問的な「問い」となっている。

2. 研究の目的

本研究では、SDT による抗腫瘍効果と HIFU 単独による抗腫瘍効果を切り分けるため、HIFU 単独の抗腫瘍効果について明らかにする方針とした。本研究の独自性は、キャビテーションを積極的に用いたトリガード HIFU 照射法を用いていることであり、ソノケミストリーを臨床的に応用する方法として他に類を見ない方法である。本研究では HIFU 性能測定の基本的な実験系を確立

するとともに、今後の SDT 研究の比較用の基礎データとする。

3．研究の方法

HIFU の基本的な性能を評価するために、HIFU ビームの精密測定、HIFU 焦点の温度測定、ブタ膵臓に対する HIFU 照射実験を行った。HIFU ビーム測定については、加熱波とトリガー波、1 点照射と 6 点照射について実施した。また、HIFU 焦点の温度測定は、摘出臓器に対して正確な位置に細径の熱電対を挿入する治具を製作して実施した。ブタ膵臓に対する照射実験では、ターゲット部位以外への影響とターゲット部位の組織観察を実施した。

4．研究成果

(1)HIFU ビームの精密測定

精密駆動可能な XYZ ステージにハイドロホンを装着し、脱気・脱イオン水中での HIFU 音場を測定した。1 点照射と 6 点照射の加熱波/トリガー波の焦点ピークの誤差の最大値は方位方向で 0.22mm、深度方向では 0.0mm であった。また、HIFU 焦点領域の大きさを評価した。焦点は 1 点照射時の加熱波/トリガー波、6 点照射時の加熱波/トリガー波の 4 種類を比較した。1 点照射時の加熱バースト波/トリガー波、6 点照射時の加熱バースト波/トリガー波ともに、シミュレーションの焦点サイズに対し、実測した焦点サイズが $\pm 10\%$ 以内に収まることを確認した。また、サイドローブピークの大きさと位置を計測し、大きさは焦点ピーク音圧の -10dB 以下に収まることを確認した。

(2)HIFU 焦点の温度測定

摘出臓器(ブタ肝臓)を対象とした温度測定実験および温度分布の数値計算を実施した。HIFU 幾何焦点は組織表面から 20 mm に設定し、100 W の HIFU を 5 秒間照射した。このとき、熱電対で幾何焦点を含む 6 カ所の温度を測定した。また、初期温度は 37 とした数値計算も実施した。数値計算には HIFU の非線形伝播を考慮した HITU simulator (<https://www.fda.gov/about-fda/cdrh-offices/hitu-simulator>) を用いた。組織の超音波減衰係数と吸収係数は 1 MHz においてそれぞれ 5.0 dB/cm、4.5 dB/cm とした。過去の論文データを参考に、キャビテーション気泡領域は幾何焦点前後 2 mm ずつの領域とし、その領域において組織の 2 倍の減衰係数、吸収係数を持つとした。6 箇所の計測結果と数値計算結果の差の平均は 2.6 であり、数値計算で 3 次元の温度分布が把握できることがわかった。

(3)ブタ膵臓に対する HIFU 照射実験

東京女子医科大学動物実験倫理委員会の承認に基づき、ブタ膵臓に対する HIFU 照射実験を実施した。ブタ膵臓 Connecting lobe および Splenic lobe に対する照射を実施し、照射箇所タンパク質変性を確認することができた。また、組織学的所見により、HIFU 照射によって加熱、壊死を引き起こされた泥状組織とその境界領域が観察できた。また、皮膚への損傷等は確認されず、開腹後に膵臓の手前にあった小腸および膵臓の奥に位置した後腹膜および腎臓を目視で観察したところ、照射痕や内出血等の組織損傷は観察されなかった。本試験条件においては安全性が確認できたと考える。

今後の展望として、本研究で開発し、性能が評価された HIFU を用いて実験系を構築し、SDT 効果の検証を行っていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	吉澤 晋 (Yoshizawa Shin) (30455802)	東北大学・工学研究科・教授 (11301)	
研究分担者	村垣 善浩 (Muragaki Yoshihiro) (70210028)	神戸大学・医学部・教授 (14501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関