

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 1 日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23792373

研究課題名（和文）

ナノフラーレンの口腔癌に対する光線力学療法への応用に関する基礎研究

研究課題名（英文）

A study of photodynamic therapy of oral cancer by using Nanofullerenes

研究代表者

山本哲彰（YAMAMOTO NORIAKI）

大分大学・医学部・助教

研究者番号：50397923

## 研究成果の概要（和文）：

ナノフラーレンによる光線力学療法（PDT）を培養口腔癌細胞にて施行したが、ナノフラーレンのメディウムへの添加のみでは PDT による殺細胞力が十分ではなく、臨床応用には改善が必要と考えられた。コラーゲンをを用いた三次元培養系における PDT 深達度はやや浅く、やはりナノフラーレンの投与のみでは、従来から使用されているフォトフリンなどの薬剤と比較すると PDT の効果は劣ると考えられた。今後の課題としては薬剤導入の再検討を行い、細胞へ殺細胞力が十分な量を導入する事を検討する、もしくはナノフラーレンの薬剤修飾により、抗腫瘍薬剤を合成し、PDT の効果を上乘せすることが必要と考えられた。

## 研究成果の概要（英文）：

Photodynamic therapy with nano-fullerene was performed in OSCC, but it was considered cytocide by PDT is not enough to only the addition to the medium of nanofullerene, require improvement in the clinical application. Invasion depth PDT of the three-dimensional culture system was slightly shallow, the only administration of the nanofullerenes, it was considered the effect of PDT is inferior when compared with agents such as Photofrin. In order to use nanofullerenes for PDT, it is necessary to improvement of drug.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：臨床腫瘍学

## 1. 研究開始当初の背景

近年、ヘマトポルフィリン誘導体などの腫瘍親和性の高い光感受性色素と低エネルギーのレーザー光照射の併用により癌組織を破壊する光線力学療法（photodynamic therapy：PDT）が、早期の肺癌、胃癌や子宮頸癌などに用いられ、良好な治療成績が得られている。この PDT の殺細胞作用は癌細胞内

に取り込まれた光感受性色素が光照射により活性化され、周囲に存在する三重項酸素を活性酸素の一つである一重項酸素に変換し、さらにこの酸素分子が細胞器官を酸化させ、がん細胞を死に至らしめると考えられている。

現在 PDT に数種類の薬剤が使用されているが、すべての薬剤において副作用として日光

線過敏症があり、実際の PDT の適応となる早期癌においてこの副作用のため、手術療法と比較して入院期間が長期化するというデメリットがあり、臨床の場合においては適応しにくく、光線過敏症を軽減した薬剤の開発が期待されている。

## 2. 研究の目的

癌細胞には数十ナノサイズの粒子を特異的に細胞内に取り込むサイズターゲティング機能があることが解明されつつあり、数十ナノサイズのフラーレン類（炭素骨格数の異なる 10~40nm サイズに制御され精製：三菱化学より供与予定）が癌細胞中に特異的に取り込まれる事が確認されている。フラーレン誘導体は可視光線照射により活性酸素を生成することが確認されており、癌の光線力学治療への適応が期待されている。

しかし、現在のところ、フラーレン類の口腔癌細胞への作用および PDT への応用についての研究はなされていないため、今回の研究の着想に到った。

## 3. 研究の方法

### (1) ナノフラーレンの口腔癌細胞への導入、PDT の検討

口腔扁平上皮癌細胞株 3 種類を用い、無血清培養系にて各種濃度のナノフラーレンを混入し、光照射後、生細胞数のカウントを行い、至適濃度の決定を行う。

### (2) 三次元培養を用いた検討

三次元培養系を用い、至適濃度としたナノフラーレンを投与し、レーザー照射を行い、深達度についても評価を行う。

### (3) ノードマウス移植腫瘍における検討

ノードマウスに口腔扁平上皮癌細胞を移

植し、生着後ナノフラーレンを各種濃度にて経口、経静脈にて投与し、腫瘍への集積を実体顕微鏡にて観察する。また、ノードマウスより腫瘍切除し、固定を行い、病理組織学的検討をおこなう

## 4. 研究成果

(1) ナノフラーレンによる PDT を培養細胞にて行ってきたが、ナノフラーレンの添加のみでは殺細胞力が十分ではなく、実際の臨床応用する場合の投与経路を考慮し、導入効率の上昇のための方法の検討が必要である。

もしくはナノフラーレンを薬剤修飾して、導入量が少なくても十分な殺細胞効果が得られるように、さらなる検討が必要である。

(2) 三次元培養系におけるの深達度はやや浅く、従来のフォトリソなどの薬剤と比較すると、このままでは効果は劣ると考えられた。

(3) ノードマウス移植腫瘍におけるの検討は条件設定が十分ではなく施行出来ていない。

## 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 7 件)

(1) Yamamoto N, Yamashita Y, Yoshiga D, Ishikawa A, Matsuo K, Yamauchi K, Nogami S, Miyamaoto I, Oda M, Tanaka T, Kito S, Wakasugi N, Matsumoto S, Seta Y, Takahashi T, Koga H, Kawano K, Morimoto Y. Occurrence of silk stitch abscess after surgery in patients with oral squamous cell carcinoma. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2013 inpress. 査読有り

(2) 山本哲彰, 山内健介, 山下善弘, 吉賀大午, 宮本郁也, 野上晋之介, 鬼頭慎司, 河野辰行, 河野憲司, 古賀博文, 森本泰宏, 高橋 哲. 口腔悪性腫瘍診断における  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT の有用性に関する検討. 九州歯会誌 66:104-109, 2012. 査読有り

- (3) Yamauchi K, Takahashi T, Kaneuji T, Nogami S, Yamamoto N, Miyamoto I, Yamashita Y. Risk factors for neurosensory disturbance after a bilateral sagittal split osteotomy based on the position of the mandibular canal and morphology of the mandibular angle. J Oral Maxillofac Surg: 70, 401-406, 2012. 査読有り
- (4) Nogami S, Takahashi T, Yamauchi K, Miyamoto I, Kaneuji T, Yamamoto N, Yoshiga D, Yamashita Y. Clinical comparison between the retromandibular approach for reduction and fixation and endoscope-assisted open reduction and internal fixation for mandibular condyle fractures. Journal of Craniofacial Surgery 23(6): 1815-1818. 2012. 査読有り
- (5) Kito S, Koga H, Kodama M, Yamamoto N, Kokuryo S, Habu M, Matsuo K, Nishino T, Kubota K, Muraoka M, Oda M, Wakasugi N, Matsumoto S, Seta Y, Tanaka T, Miyamoto I, Yamashita Y, Kitamura C, Nakashima K, Takahashi T, Tominaga K, Morimoto Y. Reflection of 18F-FDG accumulation in the evaluation of the extent of periapical or periodontal inflammation. OOOE: 114, e62-69, 2012. 査読有り
- (6) Kawano K, Okamura K, Kashima K, Matsuo K, Takahashi Y, Yamamoto N, Kono T, Kawamura K. Solid variant of keratocystic odontogenic tumor of the mandible: Report of a case with a clear cell component and review of the literature. OOOOE, 2013. inpress. 査読有り
- (7) 山本哲彰、霧岡祥子、山内健介、石川文隆、阿部史佳、山下善弘、河野辰行、河野憲司、高橋 哲. 肺転移巣からG-CSF産生を認めた下顎歯肉扁平上皮癌の1例. 口腔腫瘍 25: 13-19, 2013. 査読有り

[学会発表] (計6件)

- (1) 吉川宣近、河野辰行、高橋喜浩、山本哲彰、田嶋理江、河野憲司. 当科におけるエナメル上皮腫に対する開窓療法の効果の検討. 日本口腔腫瘍学会総会、2013; 一般、東京.
- (2) 阿部史佳、山本哲彰、高橋喜浩、河野辰行、手島理絵、河野憲司. 口腔扁平上皮癌における対側頸部リンパ節転移の検討. 日本口腔腫瘍学会総会、2013; 一般、東京.
- (3) 吉賀大午、石川文隆、宮本郁也、山内健介、山本哲彰、野上晋之介、金氏 毅、三次 翔、高橋 哲. 顎関節に生じた偽痛風の1例. 日本口腔外科学会総会、2012; 一般、横浜.
- (4) 河野辰行、高橋喜浩、山本哲彰、板井 健、阿部史佳、吉岡俊一、川村和弘、渡邊啓次郎、河野憲司. 口腔扁平上皮癌の後発転移リンパ節の増大パターンと病理組織学的所見の比較検討. 日本口腔外科学会総会、2012; 一般、横浜.
- (5) 山本哲彰、野上晋之介、山内健介、金氏 毅、吉賀大午、宮本郁也、高橋 哲. 化膿性顎関節炎から波及したと思われる頬部蜂窩織炎の一例. 日本口腔科学会、2012; 一般、広島.
- (6) 山本哲彰、山下善弘、山内健介、宮本郁也、河野辰行、高橋喜浩、河野憲司、高橋 哲. 術後経過観察中に異物肉芽腫を生じた口腔悪性腫瘍患者における臨床的検討. 日本癌学会、2012; 一般、横浜.

[図書] (計0件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計0件)
- 取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織
- (1) 研究代表者

山本 哲彰 (YAMAMOTO NORIAKI)  
大分大学・医学部・助教  
研究者番号：50397923