



Tissue distribution of a new photosensitizer ATX-S10Na(Ⅱ) and effect of a diode laser (670nm) in photodynamic therapy

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 増本, 一真 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1130

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 277号	学位授与年月日	平成11年 3月26日
氏名	増本一真		
論文題目	<p>Tissue distribution of a new photosensitizer ATX-S10Na(II) and effect of a diode laser (670nm) in photodynamic therapy (光感受性物質 ATX-S10Na(II)の組織内濃度を光線力学的療法における半導体レーザーの効果)</p>		

博士(医学) 増本 一 真

論文題目

Tissue distribution of a new photosensitizer ATX-S10Na(II) and effect of a diode laser(670nm) in photodynamic therapy

(光感受性物質ATX-S10Na(II)の組織内濃度と光線力学的療法における半導体レーザーの効果)

論文内容の要旨

〔はじめに〕

近年、光線力学的療法(PDT)が非侵襲的癌治療法の一つとして注目されており、Photofrinの問題点を補う様々な光感受性物質が開発されている。本実験では第2世代の光感受性物質であるATX-S10Na(II)の経時的組織内濃度の測定およびATX-S10Na(II)と半導体レーザーによる最大効果と至適照射条件の検討を行った。

〔材料ならびに方法〕

1) ATX-S10Na(II)の腫瘍および各臓器の経時的組織内濃度

Colon26癌担癌CDF1マウスの尾静脈よりATX-S10Na(II)を18mg/kg投与し、1、2、4、8、12、24時間後にエーテルにて屠殺、腫瘍、筋肉、皮膚、胃、腸、肝、膵、腎、脾、心、肺、脳、精巣を摘出した。腫瘍および各臓器はホモジネート後、1000×g、5分間で遠心分離した。遠心分離後、上澄を蛍光分光光度計にて励起波長410nmで蛍光分析し、670nmのATX-S10Na(II)の固有蛍光強度を測定した組織内濃度は標準曲線により算定した。

2) PDTにおける半導体レーザーの効果と至適照射条件

Colon26癌担癌CDF1マウスをATX-S10Na(II)投与群、非投与群に分けた。投与群には尾静脈よりATX-S10Na(II)を18mg/kg投与し、4時間後レーザー照射を行った。非投与群にはレーザー照射のみを行った。レーザー出力は60、100、160、200、300mW/cm²とし、照射時間は30～1500秒の範囲で照射野は腫瘍表面中央の1cm²とした。照射72時間後、腫瘍を摘出し腫瘍表面からの最大壊死深達度により抗腫瘍効果を検討した。最大壊死深度1.0mm以上を有効とした。本半導体レーザーの発振波長は670nmで発振形式は連続波である。

〔結果〕

1) ATX-S10Na(II)の腫瘍および各臓器の経時的組織内濃度

ATX-S10Na(II)の腫瘍組織内濃度は他の臓器の正常組織内濃度に比べ、全ての測定時間で高濃度であった。腫瘍および各臓器(腎、腸を除く)の最高組織内濃度は投与1時間後であり、投与24時間後にはほぼ排泄された。

2) PDTにおける半導体レーザーの効果と至適照射条件

レーザー出力200mW/cm²では非投与群にも照射時間400秒以上で抗腫瘍効果が認められた。レーザー出力160mW/cm²では非投与群には抗腫瘍効果は認められず投与群にのみ認められ、最大壊死深達度は照射時間625秒以上で7.9mmであった。

〔考察〕

現在、Photofrinの有効性は広く認められており臨床における代表的な光感受性物質となっている。しかし、その励起波長が血液によって強く吸収される630nmであること、皮膚に滞留するため患者に長期間の遮光を強いること等、の問題点も指摘されている。これに対し本実験より ATX-S10Na(II)は投与後の腫瘍組織への集積が早く、また24時間で体内から排泄されることが明らかになった。このことから投与とレーザー照射が同日に行え、遮光期間の短縮が可能であると思われる。また、従来の光感受性物質の多くは腫瘍よりも肝、腎、脾に高濃度に集積するのに対し ATX-S10Na(II)は腫瘍に最も高濃度に集積し腫瘍選択性に優れていることが明らかになった。

本実験では温熱効果のみでは抗腫瘍効果が認められない照射条件での最大壊死深達度は7.9mmであった。

これは、発振波長が組織透過性の高い670nmであっても連続波レーザーである本半導体レーザーでの限界であると考えられる。

本半導体レーザーは小型、軽量、安価、メンテナンスフリーという利点があり肺癌、膀胱癌などの表在性腫瘍や眼科領域の新生血管病変、および血管腫などには ATX-S10Na(II)と半導体レーザーでのPDTは将来有用であると考えられる。

〔結論〕

1. ATX-S10Na(II)は腫瘍選択性に優れ、集積は迅速であり、投与24時間後にはほぼ体内から排泄される。
2. ATX-S10Na(II)と半導体レーザーによるPDTでの最大壊死深達度は7.9mmであり、そのためのレーザー照射条件はレーザー出力160mW/cm²、照射時間625秒以上であった。

論文審査の結果の要旨

Photodynamic therapy (PDT)は1964年頃から癌の非侵襲的治療法として研究され、近年、臨床でも応用されている。PDTは光感受性物質を投与し、腫瘍に特異的に集積した時間帯に励起光を照射し、腫瘍を壊死に陥らせる方法である。現在、光感受性物質には Photofrin が用いられているが、ひと体内での滞留時間が長く、臨床上問題がある。そこで申請者は第2世代の体内滞留時間が短いとされている光感受性物質として開発された ATX-S10Na(II) (以下 ATX) を用いて経時的組織内濃度の測定と、半導体レーザーによる最大効果と至適照射条件の設定を目的として担癌マウスを用いて検討した。

- 1) ATXの経時的組織内濃度の測定：Colon26癌を移植して作成した担癌マウスを用い、ATXを18mg/kg投与後1、2、4、8、12、24時間後に屠殺した。組織をホモジネートして遠心分離し、上清を410nmで励起して670nmの蛍光を検出測定した。定量は標準曲線を作成し、蛍光強度から組織中ATX濃度を算出した。
- 2) PDTの効果と至適照射条件：マウスはATX投与群と非投与群に分けた。予備実験の結果からATX投与4時間後レーザー照射を行った。レーザー出力と照射時間の種々の組み合わせを行い、照射野を1cm²とした。照射光は670nmの連続波を用いた。照射72時間後に効果を判定した。

1)については、腫瘍内濃度は全ての正常組織より高濃度であり、投与後1時間で最高値を示した。24時間後正常組織からはほぼ排泄された。2)については、レーザー出力200mW/cm²で400秒以上照射すると非投与群に抗腫瘍効果を認め、160mW/cm²では投与群のみに腫瘍壊死を認めた。腫瘍壊死の最

大深度7.9mm であり、625秒以上の照射時間で壊死の深度は変化がなかった。これらの結果から、申請者は温熱効果のない160mW/cm²で、625秒間の照射が至適照射条件であるとした。ATXは組織への集積が早く、腫瘍組織への集積性は他臓器に比べ特異的に高い。また排泄時間が早いことから治療後日光からの隔離期間の短縮が可能である。さらに実験に用いた半導体レーザー機器は手持で移動が可能であり、低価格、保守管理不要などの利点も合わせ、ATX 投与と半導体レーザー照射を組み合わせた PDT は臨床応用の可能性が高いと考察し結論した。

この発表の際、申請者に次のような質問がなされた。

- 1) ATXの集積と組織血流量との関係について
- 2) ATXの集積と細胞増殖速度の関係について
- 3) 脳への集積、血液脳関門の通過性について
- 4) 胃、小腸粘膜への集積は？
- 5) ATXは何から作られたか
- 6) レーザーの温熱効果について
- 7) 至適条件を有意なものとする実験個体数について
- 8) 腫瘍の中心壊死とレーザー照射への影響について
- 9) 光の組織深達度とその増強について
- 10) 至適条件設定の臓器による違いについて
- 11) ATXが水に溶けやすい理由について
- 12) 腫瘍照射に630-670nmがなぜいいか
- 13) 本実験で考えられる適応疾患について
- 14) ATXの組織内停滞性について
- 15) 組織をホモジナイズしないで計測する方法について

これらの質問に対し申請者の回答は概ね適切であり、本研究での問題点を十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 中 村 達
副査 教授 寺 川 進 副査 助教授 花 井 洋 行