

氏 名 (本籍)	きく ち たつ や 菊 地 達 也
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2 0 7 3 号
学位授与年月日	平 成 16 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	Mono-L-aspartyl chlorin e6 (NPe6) を用いた腸 管上皮性腫瘍に対する光線力学的治療法の基礎検 討

(主 査)

論文審査委員	教授 下瀬川 徹 教授 林 富
	教授 松 野 正 紀

論文内容要旨

研究目的

光線力学的治療法（Photodynamic Therapy：PDT）とは、腫瘍親和性のある光感受性物質を投与したのち、その光感受性物質に至適な波長のレーザーで励起することにより、抗腫瘍効果をもたらす治療法である。mono-L-aspartyl chlorin e6 (NPe6) は、第二世代の光感受性物質として開発され、第一世代光感受性物質である Porfimer sodium (Photofrin®) よりも、吸収帯の波長が長波長に存在し、また正常組織から早く排泄される特性をもつため、励起効率が高く光線過敏症等の副作用が少ないとされる。本研究では、NPe6 を用いた腸管上皮性腫瘍に対する PDT の有用性を自然発症大腸癌モデルマウスで検討した。

研究方法

① NPe6 を用いた PDT の妥当な時期および投与量を確認するために、モデルマウスに対し 3, 5, 10 mg/kg 体重量群の 3 群に分け NPe6 を投与し、蛍光画像観測装置を用い、腫瘍を含む大腸と小腸腫瘍の経時的な蛍光観察および蛍光強度測定を行い、腫瘍部と非腫瘍部の蛍光強度を比較した。さらに、投与量別の各群での比較を行った。また、腫瘍組織内での NPe6 の存在を確認するために、蛍光顕微鏡での観察を行った。② NPe6 を用いた PDT の有用性を確認するために、レーザー照射量を 50 J/cm^2 と 100 J/cm^2 の 2 群で検討した後、回腸腫瘍に対して PDT を施行した。その後、組織学的評価を行った。さらに、PDT とアポトーシスの関与を考慮して、TUNEL 法を行った。

結果

① NPe6 を用いた PDT の妥当な時間は、投与後 6 時間以内、妥当な投与量は 5 mg/kg の結果を得た。また、腫瘍内に取り込まれた NPe6 を蛍光顕微鏡を用い橙色の蛍光として確認した。② 妥当なレーザー照射量と考えられた 50 J/cm^2 で PDT を施行し、全尾で腸管上皮性腫瘍に対しての腫瘍組織傷害が確認された。さらに、腫瘍組織傷害は、PDT 後腫瘍組織の腸管壁の垂直方向へ経時的に進行する傾向が認められた。TUNEL 法では、腫瘍部に TUNEL 陽性細胞を認め、ラベリングインデックスは 0.9%であった。

結論

NPe6 を用いた腸管上皮性腫瘍に対する PDT における検討で、良好な抗腫瘍効果が確認され、今後内視鏡等を用いた臨床応用が期待されるものと考えられた。

審査結果の要旨

光線力学的治療法（Photodynamic Therapy：PDT）は、腫瘍親和性のある光感受性物質を投与したのち、その光感受性物質に至適な波長のレーザーで励起することにより、抗腫瘍効果をもたらす治療法である。mono-L-aspartyl chlorin e6（NPe6）は、第二世代の光感受性物質として開発され、第一世代光感受性物質である Porfimer sodium（Photofrin®）よりも、吸収帯の波長が長波長に存在し、また正常組織から早く排泄される特性をもつため、励起効率が高く光線過敏症等の副作用が少ないとされる。本研究の目的は、NPe6を用いた腸管上皮性腫瘍に対する PDT の有用性を自然発症大腸癌モデルマウスで検討することである。

方法は、NPe6を用いた PDT の妥当な時期および投与量を確認するために、モデルマウスに対し 3, 5, 10 mg/kg 体重量群の 3 群に分け NPe6 を投与し、蛍光画像観測装置を用い、腫瘍を含む大腸と小腸腫瘍の経時的な蛍光観察および蛍光強度測定を行い、腫瘍部と非腫瘍部の蛍光強度を比較した。さらに、投与量別の各群での比較を行った。また、腫瘍組織内での NPe6 の存在を確認するために、蛍光顕微鏡での観察を行った。

さらに、NPe6を用いた PDT の有用性を確認するために、レーザー照射量を 50 J/cm^2 と 100 J/cm^2 の 2 群で検討した後、回腸腫瘍に対して PDT を施行した。その後、組織学的評価を行った。また、PDT とアポトーシスの関与を考慮して、TUNEL 法を行った。

その結果、NPe6を用いた PDT の妥当な時間は、投与後 6 時間以内、妥当な投与量は 5 mg/kg の結果を得た。また、腫瘍内に取り込まれた NPe6 を蛍光顕微鏡を用い燈色の蛍光として確認した。

PDT に関しては、妥当なレーザー照射量と考えられた 50 J/cm^2 で施行し、全尾で腸管上皮性腫瘍に対しての腫瘍組織傷害が確認された。さらに、腫瘍組織傷害は、PDT 後腫瘍組織の腸管壁の垂直方向へ経時的に進行する傾向が認められた。また、TUNEL 法では、腫瘍部に TUNEL 陽性細胞を認め、ラベリングインデックスは 0.9%であった。

以上より、NPe6を用いた腸管上皮性腫瘍に対する PDT における基礎検討で、良好な抗腫瘍効果が確認された。本研究は、今後の臨床応用を含めた腸管上皮性腫瘍に対する PDT の基礎となる仕事であり、その意義は深い。本研究論文は、最終審査終了時点で、第一次審査において指摘された不備が適切に修正されており、審査の結果、本論文内容が十分学位に値することが確認された。