

京都大学	博士 (医学)	氏名	桐野 泉
論文題目	Metronomic photodynamic therapy using an implantable LED device and orally administered 5-aminolevulinic acid 留置型 LED デバイスと経口 5-アミノレブリン酸を用いたメトロノミック光線力学療法		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>光線力学療法 (photodynamic therapy: PDT) は、低侵襲で病変選択的な癌局所治療法であるが、現時点でその対象は内視鏡下や直視下に光線照射可能な腫瘍に限られる。PDT の体腔内臓器の癌への適用は現在の鏡視下技術を使えば理論上は可能だが、実際は周辺の正常組織への照射が避けられないことによる出血、穿孔などの致命的合併症のリスクが高い。そこで近年のオプトエレクトロニクス関連技術の発展により登場した、体内埋め込み可能な小型、薄膜状、フレキシブル、無線給電式の光源を応用し、光源を組織に接着させて照射を行うことで、現行の手法では単独照射の困難な体腔内臓器の癌に対し PDT を行うことを着想した。本研究では従来の PDT の 1/1000 にあたる 0.1mw/cm<sup>2</sup> 以下の出力で長時間(数日以上)にわたり連続照射するメトロノミック PDT(metronomic PDT: 以下 mPDT)という手法を用いた。更に治療期間中に光増感剤の定期的な静脈投与を要するという問題点に対し、マウス腫瘍モデルに光増感剤として経口の 5-アミノレブリン酸 (ALA) を投与して治療実験を行った。マウスの体内に埋め込み可能な無線給電式 LED デバイスを含む持続照射システムは本研究用に作製した。Balb/C マウスの背部皮内に colon26 細胞を移植して直径 4mm の皮内腫瘍を作成し、緑色光 (波長 532nm) の体内埋め込み型 LED デバイス (出力約 50μW) を腫瘍直下の皮下に留置した。蒸留水に溶解した ALA200mg/kg をゾンデで経口投与し、直後より照射システム上で LED を点灯させて 8 時間の連続照射を行ったあと、16 時間は LED を消灯した。この 24 時間サイクルを連続で 5 日間行い、腫瘍サイズの計測を 14 日間行った。対象群は①ALA 投与(+) LED 点灯(-)、②ALA 投与(-) LED 点灯(+)、③ALA 投与(-) LED 点灯(-)の 3 群とし、治療効果を比較した。ALA は細胞内に取り込まれた後ヘム合成経路において光増感作用をもつ protoporphyrin IX (以下 PpIX) に変化するが、腫瘍細胞では PpIX からヘムへの代謝異常により細胞質に PpIX が蓄積する。ALA200mg/kg 投与後にマウス皮内腫瘍における PpIX の蛍光を体表面から経時的に測定したところ、約 1 時間後から上昇し、2 時間で開始前の最大 5 倍となり、その後徐々に減弱して 10 時間で投与前のレベルにもどった。5 日間の治療期間を含めた 14 日間の観察期間中に治療群の皮内腫瘍は、対象群と比較して 7 日目に最大約 50%の増殖抑制を受けた (p&lt;0.05)。また同群 6 匹のうち 1 個体では腫瘍が完全消失した。3 つの対照群間では腫瘍サイズに有意差はみとめなかった。病理学的検討では治療群の腫瘍組織で光源に接着している位置が最も強くアポトーシスを起こした。サーモメータによる体表面からの計測では LED 点灯による局所の温度変化は見られず、温熱による抗腫瘍効果ではないことが確認された。無線給電式埋め込み型電子デバイスと経口光増感剤を組み合わせた本治療法は安全性と QOL を兼ね備えた次世代の癌局所治療法となりうる。mPDT は、照射中の定期的な光増感剤投与を経口内服で行えれば、経静脈投与に比べ患者の負担を減らし、かつ自宅で光線力学治療を行えるなど治療中の QOL の向上に、より資する可能性がある。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p><b>【背景】</b> 光線力学療法 (PDT) は、内視鏡下や直視下に光線照射可能な癌に対する治療法であるが組織の熱損傷などのリスクを伴う。これを解決するため小型・薄膜・フレキシブル・無線給電式の光源を病巣に接着して、従来の PDT の 1/1000 の出力で長時間に渡り連続照射するメトロノミック PDT が考案された。従来赤色光が使用されていたが、光増感剤の吸収度がより効率的な緑色光も使用可能であった。</p> <p><b>【方法】</b> 本研究では、治療期間中の定期的な静脈投与を要する光増感剤の問題に対処するため経口投与可能な 5-アミノレブリン酸 (ALA) をマウス腫瘍モデルに使用した。皮下に埋め込まれた無線給電式 LED デバイスを使用してマウスの皮内腫瘍に緑色光を照射した。ALA 投与+ 8 時間照射を 5 日間繰り返し、腫瘍サイズの変化を 14 日間観察した。対象群は ALA(+)/光(-)、ALA(-)/光(+)、ALA(-)/光(-)の 3 群とした。</p> <p><b>【結果】</b> ALA 投与後、ALA の代謝産物であり光増感作用を持つ PpIX が腫瘍を含めた全身に蓄積し蛍光が発現した。治療群では腫瘍の増殖が最大で約 50%抑制され、一部では完全な腫瘍消失も観察された。対照群には有意な治療効果は認めなかった。腫瘍組織の病理学的検討では、光源の接着部位にアポトーシスを主体とした腫瘍細胞壊死が観察された。更に温度変化の計測により光源による温熱効果ではないことが確認された。</p> <p><b>【考察】</b> 無線給電式埋め込み型デバイスと経口光増感剤 ALA を組み合わせたメトロノミック PDT は安全性と QOL の向上を兼ね備えた次世代の癌局所治療法となり得る。</p> <p>以上の研究はメトロノミック PDT の抗腫瘍効果の解明に貢献し、光線力学療法の発展に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和 5 年 5 月 19 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
<p>要旨公開可能日：                      年                      月                      日 以降</p>