

短パルスレーザー誘起フォトメカニカル波を用いた 悪性腫瘍に対する光線力学治療効果の向上

Enhanced efficacy of photodynamic therapy for malignant tumor
by the use of short pulsed laser-induced photomechanical waves

防衛医大 °角井 泰之, 津田 均, 佐藤 俊一

Natl. Def. Med. Col. °Yasuyuki Tsunoi, Hitoshi Tsuda, Shunichi Sato

E-mail: ytsunoi@ndmc.ac.jp

【目的】悪性腫瘍に対する光線力学治療 (Photodynamic therapy, PDT) は、血中投与した光感受性薬剤を腫瘍に集積させ、その薬剤分子を光励起することで生成される一重項酸素の殺細胞効果を利用する治療法である。そのため、治療効果を得るには薬剤が血管壁を透過して腫瘍へ輸送される必要があるが、その効率は必ずしも高くない。この課題を解決するために、我々は光吸収体が高エネルギー短パルスレーザーを照射することで誘起されるフォトメカニカル波 (Photomechanical wave, PMW) に着目した。先行研究において、PMW に血管壁透過性亢進作用があることが明らかになり (Sato *et al.*, J. Control. Release, 2014), それに基づいて光感受性薬剤 (Talaporfin sodium, TS) を血中投与したマウスの皮下腫瘍に PMW を適用した結果、腫瘍への TS の輸送量が増大し、PDT による抗腫瘍効果が有意に改善された。本研究では、その効果の詳細を明らかにするため、悪性腫瘍に対する PDT の主要な作用機序とされる殺腫瘍細胞効果と血管内皮細胞障害 (血管遮断) について、それぞれ組織学的観察と血流イメージングにより評価を行った。

【方法】皮下腫瘍マウスに TS を静脈投与し (2.5 mg/kg animal weight), PMW 適用群と非適用群に分けた。PMW 適用群の腫瘍部体表に光吸収体 (黒色天然ゴム) を置き、Q スイッチルビーレーザー (パルス幅 20 ns, 0.8 J/cm², スポット径 6 mm) を単一パルス照射して PMW (ピーク圧力 50 MPa, 力積 16 Pa·s) を発生させた。5 時間後、両群の腫瘍部に半導体レーザー (665 nm, 75 mW/cm², 667 秒間, スポット径 6 mm) を照射して PDT を行った。腫瘍部の血流を可視化するため、PDT 適用前後で経時的にレーザースペックルイメージングを行った。また、腫瘍細胞の壊死と増殖性を評価するため、治療 2 日後の腫瘍を摘出し組織学的に観察した (H&E 染色, Ki-67 免疫染色)。

【結果・考察】PMW 適用群と非適用群ともに、PDT 翌日の腫瘍部の血流信号は治療前の約半分に低下し、このとき両群間で血流信号の大きさに有意差は認められなかった。しかしその後、PMW 非適用群では PDT 3 日後までに同部の信号が 71% 増加して血流再開が認められたのに対し、PMW 適用群の同信号の増加率は 13% に留まり、腫瘍中心部では血管遮断が維持されていた。また H&E 染色の結果、PDT による腫瘍壊死部の深さと大きさは両群間に有意差は認められなかったが、Ki-67 免疫染色により評価した同部の残存腫瘍細胞の増殖性は PMW 適用群で有意に低かった。以上の結果から、PMW 適用群では TS 輸送量の増大により、PDT による殺腫瘍細胞効果が向上した。腫瘍細胞は血管内皮細胞増殖因子を産生することが知られているため、PMW 適用により残存腫瘍細胞が減少したことにより、その後の腫瘍再成長を促す血流再開が遅延した可能性が考えられる。