

# 学 位 論 文 要 旨

氏名 小野山 真生

題 目 : A study on fundamental photodynamic hyperthermal therapy  
with indocyanine green and its clinical application  
(インドシアニングリーンを用いた光線温熱療法の基礎的検討と臨床応用)

## 論文要旨 :

伴侶動物も食生活や飼育環境の変化、それに伴うストレス等により疾患も多様化してきており、悪性腫瘍や心臓病、糖尿病など、人に発症するほとんどの疾病が発現してきている。とりわけがんは死因の第1位となっている。

がん治療において、人医療分野では放射線はより癌細胞に集中して照射できるようになり、化学療法も分子標的薬の登場で、分子レベルで癌細胞を攻撃できるようになった。人医療をほぼ模倣している犬、猫に代表される小動物医療分野では、人医療を獣医療に応用することは当然のことながら、もはや人医療の追従だけではなく、小動物医療分野での新しい治療法の開発が望まれている。

このような状況下、岡本らはインドシアニンググリーン(ICG)が800nm付近の光に反応して発熱する(温熱効果)こと、さらには600-800nmの光に反応して活性酸素を誘導する(光線力学的効果)ことに注目し、ICGとこれらの波長を有する光源装置を用いた新たながん治療法を開発した。この治療法を光線温熱療法(Photodynamic Hyperthermal Therapy:PHT)と命名した。また、温熱効果により抗癌剤効果が増強されることを踏まえ、PHTに抗癌剤を併用した光線温熱化学療法(Photodynamic Hyperthermal Chemotherapy:PHCT)を考案した。本研究は、*in vivo*におけるPHT時の効果を検証するとともに、犬猫の自然発症悪性軟部組織肉腫(STS)に対するPHCTの臨床効果についてまとめた。

第1章では、実験動物としてBalb/cマウス、腫瘍株としてマウス大腸癌由来colon26を用いた腫瘍モデルマウスを使用した。腫瘍組織片を移植後、腫瘍の大きさが約5mmに生長した段階でマウスを4群(対照群、ICG群、光照射群、PHT群)に分け、実験を行った。ICGおよびPHT群にはICG溶液(2.5mg/ml)を0.5ml腫瘍内に局注した。光照射条件は、近赤外線光源装置(出力1.0W、波長600-1600nm)を用いて、腫瘍表面より3-5cm離して10分間照射した。腫瘍生長率ではPHT群が他の群と比較して有意に減少した。組織学的には、腫瘍内壊死面積はPHTおよび光照射群では対照およびICG群に比べて有意に増加した。Ki-67染色では、PHTおよび光照射群は対照およびICG群に比べて陽性面積の割合が減少した。またTUNEL染色では、PHT群は他の群に比べて有意に陽性細胞数が増加した。

第2章では、PHTに局所抗癌剤を加えた新たな治療法PHCTを応用した悪性軟部組織肉腫(STS)の症例に的を絞って、犬および猫16例についてその臨床効果をまとめた。腫瘍を外科切除後、

(別紙様式第 3 号)

抗癌剤（カルボプラチン、ブレオマイシン、パクリタキセルの単独または併用）添加 ICG 溶液（2.5mg/ml）を腫瘍摘出面積（cm<sup>2</sup>）あたり 1ml の割合で皮下組織に接種した。光照射条件は、近赤外線光源装置（出力 5.0W、波長 600-1600nm）を用いて、腫瘍表面より約 10cm 離して 20 分間照射した。全例においてサージカルマージンは不十分であった。PHCT は 1 または 2 週に 1 回の割合で 3-21 回実施した。全例において重度な火傷、皮膚壊死、創の壊死、創の裂開はみられなかった。犬では 70%（7/10）で再発は認められず、無再発期間は 238～1901 日で中央値は 1041 日だった。猫では 50%（3/6）において再発が認められず、無再発期間は 1173～1521 日で中央値は 1515 日だった。特に、悪性神経鞘腫、血管周皮腫、線維肉腫に対して PHCT は効果的であることが判明した。

これらのことから小動物医療分野において、特に表在性の固形癌に対して、PHT および PHCT による治療法は、今後の新たながん治療法としての選択肢の 1 つになり得ると考えられる。

(和文 2,000 字又は英文 800 語程度)

## 学位論文審査の結果の要旨

氏 名	小野山 真生
審査委員	主 査： 鳥取大学 教授 岡本 芳晴
	副 査： 鳥取大学 教授 竹内 崇
	副 査： 山口大学 教授 田浦 保穂
	副 査： 鳥取大学 教授 今川 智敬
	副 査： 鳥取大学 准教授 大崎 智弘
題 目	A study on fundamental photodynamic hyperthermal therapy with indocyanine green and its clinical application. (インドシアニングリーンを用いた光線温熱療法の基礎的検討と臨床応用)

## 審査結果の要旨：

伴侶動物も食生活や飼育環境の変化、それに伴うストレス等により疾患も多様化してきており、悪性腫瘍や心臓病、糖尿病など、人に発症するほとんどの疾病が発現してきている。とりわけがんは死因の第1位となっている。

がん治療において、人医療分野では放射線はより癌細胞に集中して照射できるようになり、化学療法も分子標的薬の登場で、分子レベルでがん細胞を攻撃できるようになった。人医療をほぼ模倣している犬、猫に代表される小動物医療分野では、人医療を獣医療に応用することは当然のことながら、もはや人医療の追従だけではなく、小動物医療分野での新しい治療法の開発が望まれている。

このような状況下、岡本らはインドシアニングリーン(ICG)が 800nm 付近の光に反応して発熱する(温熱効果)こと、さらには 600-800nm の光に反応して活性酸素を誘導する(光線力学的効果)ことに注目し、ICG とこれらの波長を有する光源装置を用いた新たながん治療法を開発した。この治療法を光線温熱療法(Photodynamic Hyperthermal Therapy:PHT)と命名した。また、温熱効果により抗癌剤効果が増強されることを踏まえ、PHT に抗癌剤を併用した光線温熱化学療法(Photodynamic Hyperthermal Chemotherapy:PHCT)を考案した。本研究は、*in vivo* における PHT の効果を検証するとともに、犬猫の自然発症悪性軟部組織肉腫(STS)に対する PHCT の臨床効果についてまとめた。

第1章では、実験動物として Balb/c マウス、腫瘍株としてマウス結腸癌由来 colon 26 を用いた腫瘍モデルマウスを使用した。腫瘍組織片を移植後、腫瘍の大きさが約 5mm に生長した段階でマウスを 4 群(対照群、ICG 群、光照射群、PHT 群)に分け、実験を行った。ICG および PHT 群には ICG 溶液(2.5mg/ml)を 0.5ml 腫瘍内に局注した。光照射条件は、近赤外線光源装

置 (出力 1.0W、波長 600-1600nm) を用いて、腫瘍表面より 3-5cm 離して 10 分間照射した。治療回数は 1 回とし、治療後 9 日目に安楽殺し、腫瘍組織を採材した。腫瘍生長率では PHT 群が他の群と比較して有意に減少した。組織学的には、腫瘍内壊死面積は PHT および光照射群では対照および ICG 群に比べて有意に増加した。Ki-67 染色では、PHT および光照射群では対照および ICG 群に比べて陽性面積の割合が減少した。また TUNEL 染色では、PHT 群は他の群に比べて有意に陽性細胞数が増加した。すなわち、PHT は単なる温熱療法 (光照射群) より効率にアポトーシスを誘導する事が示唆された。以上より、PHT は腫瘍モデルマウスにおいて抗腫瘍効果を発揮することが示された。

第 2 章では、PHT に局所抗癌剤を加えた新たな治療法 PHCT を悪性軟部組織肉腫 (STS) の症例に的を絞って、犬および猫 16 例についてその臨床効果をまとめた。腫瘍を外科切除後、抗がん剤 (カルボプラチン、プレモマイシン、パクリタキセルの単独または併用) 添加 ICG 溶液 (2.5mg/ml) を腫瘍摘出面積 (cm<sup>2</sup>) あたり 1ml の割合で皮下組織に接種した。光照射条件は、近赤外線光源装置 (出力 5.0W、波長 600-1600nm) を用いて、腫瘍表面より 3-5cm 離して 20 分間照射した。全例においてサージカルマージンは不十分であった。PHCT は 1 または 2 週に 1 回の割合で 3-21 回実施した。全例において重度な火傷、皮膚壊死、創の裂開はみられなかった。犬では 70% (7/10) で再発が認められず、無再発期間は 238~1901 日で中央値は 1041 日だった。猫では 50% (3/6) において再発が認められず、無再発期間は 1173~1521 日で中央値は 1521 日だった。特に、神経鞘腫、血管周皮腫、線維肉腫に対して PHCT は効果的であることが判明した。いっぽう、脂肪肉腫、未分化型軟部組織肉腫に対しては効果的でなかった

これらの結果より、小動物医療分野の表在性固形がんに対して、PHT および PHCT による治療法は、今後の新たながん治療法として選択肢の 1 つになり得ると考えられる。