

Title	PHOTODYNAMIC THERAPY WITH PAD-S31, A NEW HYDROPHILIC CHLORIN PHOTOSENSITIZER, IN AN ORTHOTOPIC RAT BLADDER TUMOR MODEL
Sub Title	正所性ラット膀胱腫瘍モデルにおける新たな親水性クロリン光感受性物質であるPAD-S31を用いた光線力学的療法
Author	浅沼, 宏(Asanuma, Hiroshi)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.1 (2006. 3) ,p.27-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060302-0027">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060302-0027</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# PHOTODYNAMIC THERAPY WITH PAD-S31, A NEW HYDROPHILIC CHLORIN PHOTOSENSITIZER, IN AN ORTHOTOPIC RAT BLADDER TUMOR MODEL

(正所性ラット膀胱腫瘍モデルにおける新たな親水性クロリン光感受性物質である  
PAD-S31を用いた光線力学的療法)

浅 沼 宏

## 内容の要旨

### 1. 緒言

膀胱腫瘍は再発率が高く、BCG療法や化学療法などの補助療法を要する症例が多いもののその効果は未だ十分とはいえず新たな治療方法の確立が急務となっている。光線力学的療法 (photodynamic therapy: PDT) は、腫瘍への特異的な集積性を有する光感受性物質とレーザー光との併用で悪性腫瘍内で光化学反応を惹起させ腫瘍を選択的に治療するものであり、光照射の容易な膀胱癌はその良い適応と考えられる。本研究では、正所性ラット膀胱腫瘍モデルにおいて、新たな親水性光感受性物質であるPAD-S31の腫瘍集積性とPAD-S31を用いたPDTによる抗腫瘍効果を細径膀胱鏡システムおよび病理組織検査により検討した。

### 2. 材料・方法

メスフィッシュャーF344ラットの膀胱後壁にラット膀胱癌細胞株AY-27細胞 ( $4 \times 10^6$ 細胞/匹) を直接注入し、5日後に経尿道的内視鏡検査により腫瘍形成 (平均腫瘍径6 mm、深さ5 mm) を確認した。PAD-S31 (5 mg/kg) を尾静脈より注入し、静注直後から24時間後まで腫瘍および正常膀胱壁の450nm光照射で発せられた蛍光強度を経時的に測定し、PAD-S31の腫瘍集積性を検討した。PAD-S31 (5 mg/kg) を静注し、1時間後または3時間後に経尿道的に挿入した石英ファイバーによりダイオードレーザーを光源としてPDT (照射パワー密度:  $100 \text{ mW/cm}^2$ 、照射エネルギー密度:  $50 \sim 200 \text{ J/cm}^2$ ) を施行した。PDTによる抗腫瘍効果を光照射7日後に膀胱鏡検査と摘出した膀胱の病理組織検査を行い検討した。

### 3. 結果

腫瘍および正常膀胱壁のPAD-S31の蛍光強度は静注後60~70分で最大となった。腫瘍の蛍光強度は正常膀胱壁の蛍光強度より常に高値を示し、静注後150~240分には10倍以上の値を示した。

PAD-S31静注3時間後 $50 \text{ J/cm}^2$ 照射 (6匹) では全てのラットで50%以下の腫瘍縮小が認められるのみであったが、 $100 \text{ J/cm}^2$ の照射 (7匹) では全てのラットで50%以上の著明な腫瘍縮小が認められた。さらに、 $150 \text{ J/cm}^2$  (7匹) および $200 \text{ J/cm}^2$ の照射 (6匹) では、それぞれ4匹 (57%) および3匹 (50%) のラットで完全な腫瘍消失、残る全てのラットにおいても50%以上の著明な腫瘍縮小が認められた。PAD-S31静注1時間後 $100 \text{ J/cm}^2$ 照射 (7匹) では1匹 (14%) で完全な腫瘍消失、残る6匹 (86%) で50%以上の腫瘍縮小が認められたが、3匹 (43%) で正常膀胱壁の障害が認められた。

### 4. 結論

正所性ラット膀胱腫瘍モデルにおいて、PAD-S31を用いたPDTは膀胱癌の治療として有用であることが示された。今後、膀胱腫瘍患者への臨床応用が期待される。

## 論文審査の要旨

膀胱癌は再発率が高く新たな治療方法の確立が急務となっている。本研究では、ラット膀胱癌由来AY-27細胞を用いて正所性ラット膀胱腫瘍モデルを作成し、新たな親水性光感受性物質であるPAD-S31の腫瘍集積性の検討とPAD-S31を用いたダイオードレーザーによる光線力学的療法 (PDT) を行なった。抗腫瘍効果の判定には申請者らが応用した細径膀胱鏡システムおよび病理組織検査により検討した。PAD-S31静注3~4時間後に腫瘍への選択的な集積性が最大となり、抗腫瘍効果は照射エネルギーの増強に応じて増大することが示された。

審査では、まず、PDTの特異性について質疑された。光感受性物質が腫瘍への特異的な集積性を示す理由については、光感受性物質はリポ蛋白やヘモベキシンに強い親和性を有するため腫瘍細胞内に能動的に取り込まれ、さらに腫瘍組織は排泄作用が乏しいため集積性が高くなることが回答された。照射光の波長の違いによる治療効果への影響に関しては長波長の光ほどヘモグロビンへの吸収や散乱が減り治療の深達度が期待でき、670nm光では10mm以上の治療が可能であることが回答された。光感受性物質の投与方法については、静注による全身投与が一般的であるが、表在性癌の場合は膀胱内注入が可能で膀胱萎縮などの副作用が軽減されることが回答された。PDTの抗腫瘍効果の機序について質問がなされた。光化学反応により生じた一重項酸素による腫瘍細胞への直接効果と腫瘍血管の血流遮断効果が考えられることが回答されたが、なお壊死・アポトーシスについての検討が望まれる旨助言があった。PAD-S31投与1時間後と3時間後の治療成績の違いについては、1時間後では正常膀胱壁にもPAD-S31が多く取り込まれているため3時間後に比べ一部の正常膀胱壁に高度の傷害が認められることが説明された。次に、本実験の動物モデルにおける膀胱容量、腫瘍の異型度について質問がなされた。膀胱容量は $0.5 \sim 0.8 \text{ ml}$ 、異型度はgrade 2~3と説明された。本研究で表在性モデルではなく膀胱壁内の大きな腫瘍モデルを用いた理由について質問がなされた。PAD-S31は670nmに吸収帯を持つため深部病変への治療効果を検討するためであることが説明された。本治療法の臨床応用については、膀胱癌のBCG療法などの補助療法が無効な症例、大きな乳頭状腫瘍症例、高齢者など外科的治療が困難な症例などの他に、肺癌など他臓器の悪性疾患や眼科領域の新生血管病変に対する治療法として応用可能であるとされた。

以上のように、本研究は長期的な生存率、膀胱萎縮などの副作用の検討が必要であるものの、正所性膀胱腫瘍モデルとその非侵襲的な評価方法を確立し、PAD-S31を用いたPDTが膀胱癌の治療として有用であり、今後臨床応用が期待できることを明らかにした点で有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 泌尿器科学 村井 勝  
外科学 小林 統一 病理学 坂元 亨宇  
病理学 岡田 保典  
学力確認担当者: 池田 康夫、小林 統一  
審査委員長: 小林 統一

試問日: 平成18年 2月 1日