HOKKAIDO UNIVERSITY

| | |
|---|---|
| Title | 悪性神経膠腫に対する220-kHz経頭蓋MRIガイド下集束超音波装置と5-アミノレブリン酸を用いた音響力学療法［論文内容及び審査の要旨］ |
| Author(s) | 吉田, 道春 |
| Description | 配架番号：2416 |
| Degree Grantor | 北海道大学 |
| Degree Name | 博士(医学) |
| Dissertation Number | 甲第13037号 |
| Issue Date | 2018-03-22 |
| Doc URL | https://hdl.handle.net/2115/70569 |
| Rights(URL) | https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/ |
| Type | doctoral thesis |
| File Information | Michiharu_Yoshida_review.pdf, 審査の要旨 |

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

# 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　吉　田　道　春

審査担当者
主査　准教授　鬼　丸　力　也
副査　准教授　志　賀　　哲
副査　　教授　松　野　吉　宏
副査　　教授　秋　田　弘　俊

## 学 位 論 文 題 名

悪性神経膠腫に対する 220-kHz 経頭蓋 MRI ガイド下集束超音波装置と
5-アミノレブリン酸を用いた音響力学療法
(Sonodynamic therapy using 220-kHz transcranial MRI-guided focused ultrasound and 5-aminolevulinic acid on malignant glioma)

本研究は、現在臨床導入されている経頭蓋 MRI ガイド下集束超音波(TcMRgFUS)に 5-アミノレブリン酸(5-ALA)を併用することで、悪性神経膠腫細胞株および脳腫瘍モデルに対して音響力学療法(sonodynamic therapy: SDT)を実施し、その抗腫瘍効果と作用機序を検証した初めての報告である。

5-ALA 投与後、F98 ラット悪性神経膠腫細胞株に対して 4000 J、20 W、240 秒、100% duty cycle、移植脳腫瘍に対して 500 J、18 W、30 秒、100% duty cycle、10 回繰り返し、という最大温度が 40～42℃に収まる条件で集束超音波(FUS)を照射した。細胞実験では照射 20 時間後に細胞生存率と細胞障害機序を検索し、動物実験では継時的な腫瘍体積の増大率と病理学的変化を評価した。その結果、SDT 群では未治療群、5-ALA 単独群、FUS 単独群と比較して有意に細胞生存率を減少させアポトーシスを誘導していた。また、移植腫瘍の増大と増生能、浸潤能も抑制し、かつ正常脳組織の損傷も認められなかった。

近年本態性振戦や Parkinson 病で臨床応用されている 650-kHz TcMRgFUS による従来の温熱凝固では治療可能領域も頭蓋内中心部の非常に狭い領域に限られ、脳腫瘍治療の際に正常組織も損傷することが危惧された。今回使用した 220-kHz TcMRgFUS 装置には治療可能領域が大きく拡がる性質があり、さらに本研究で最大上昇温度は 42℃以内で抗腫瘍効果を認めたことから、本装置で SDT を実施することで、正常組織の損傷を避けつつ治療可能領域がさらに拡がる（例えば皮質下腫瘍）可能性がある。

審査にあたり、まず副査の松野吉宏教授から 5-ALA 蛍光強度に依存する治療効果に関して質問があった。申請者は、組織型や腫瘍内部でも 5-ALA 蛍光が異なることは神経膠腫摘出時の光線力学診断(photodynamic diagnosis: PDD)でも経験しており、現在基礎実験で研究が進んでいる $^{11}$C-MALA (5-amino-4-oxo hexanoic acid)のような PET トレーサーを開発し臨床応用できれば、個別化して治療範囲や効果予測、必要エネルギー量などの治療戦略に活かすことができると回答した。

副査の秋田弘俊教授からは、臨床で予測できる治療対象の頻度と、全身癌への応用に関して質問があった。申請者は、2003 年頃より本院で神経膠腫が疑われ 5-ALA-PDD を行った約 300 検体の蛍光の有無を後方視的にまとめたところ、神経膠腫では悪性度が高くな

るほど蛍光陽性の頻度は高くなり膠芽腫では 100%であったことから、悪性度の高い腫瘍ほど治療効果は期待できると回答した。また、基礎研究では他の癌腫でも SDT の抗腫瘍効果は多数報告されおり、超音波と相性のいい臓器としては肝臓癌や前立腺癌、婦人科癌で、全身癌では特に悪性度の高い膵臓癌も治療効果を期待したいところであると回答した。

副査の志賀哲准教授からは、F98 移植腫瘍における 5-ALA 単独群の腫瘍成長速度の有意な増大の考察と、本研究で最も苦労した点に関し質問があった。申請者は、基礎研究でも全身癌細胞株と異なり神経膠腫細胞株では 5-ALA 投与後腫瘍の成長速度が有意でなくとも増す傾向にあり、浸潤能の非常に高い本研究で使用した F98 細胞株ではそれが顕著であった可能性があること。臨床では 5-ALA 使用により腫瘍の増大、生命予後の短縮が報告されていない反面、腫瘍摘出率が上がっても生命予後には寄与しなかったことは潜在的にその特性を含んでいる可能性も示唆されるメッセージ性の高い結果であるが、断言はできず更なる症例の蓄積と慎重な考察が必要な内容であると回答した。そして、市中病院で動物実験を行うという両施設で前例のない研究環境であったため、専用の導線と時間帯や設備を確保せねばならなかったこと、結果全実験系を単独で平日夜間もしくは休日に行ない、試薬や動物の管理等は日中に行わなければならなかったことが体力、精神、経済的に最も苦労したことを回答した。

主査の鬼丸力也准教授からは、照射中に認めた頭蓋内出血の考察と、5-ALA の内服用量と FUS の照射エネルギー、臨床での治験適応症例に関して質問があった。申請者は、頭蓋内出血に関してはヒト用に作成された装置故の超音波の集束領域の大きさがラットの小頭蓋に対して反射波を反響・増幅し出血を引き起こしたこと、ヒトに安全性が認められている 5-ALA の保険適応量で実験を行ったこと、実臨床でヒトに温度上昇による不可逆的な変化を認めていない 42℃を最大温度に設定することで小児視床・脳幹部腫瘍治療への展開を意識した実験系を組んだこと、Stupp レジメン後の再発症例もしくは治療適応外症例が最初の適応になる可能性が高いことを回答した。

本研究は悪性神経膠腫に対する新規補助療法、いずれは代替療法の確立を目標とする点において高く評価される。また、TcMRgFUS 装置も 5-ALA もすでに臨床応用され安全性が確認されていることから、今後 SDT が低侵襲で継続可能な、現実味のある治療法となることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）課程の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。