

[課程－2]

審査の結果の要旨

氏名 高橋 正貴

本研究はインドシアニングリーン(ICG)が近赤外光を吸収して産熱する原理を利用した光温熱療法が2つの異なる性質の小児腫瘍性疾患に対する新規治療法となりうるか、同所性モデルを用いて実証したものであり、下記の結果を得ている。

実験 I : 神経芽腫の同所性モデルマウスを作製して、ドラッグデリバリーシステム型 ICG (ICG lac) と近赤外光 (NIR) の組み合わせで、腫瘍の局在診断と選択的な光温熱による根治治療の確立を目指したものであり、下記結果を得ている。

結果 I-1. 腫瘍には ICG lac が選択的に集積していた。3 日目に腫瘍への ICG 集積は量的なピークを迎えた。ICG の質的な腫瘍内分布をみると 3 日目までは内部に均等に分布するが 4 日目以降は腫瘍被膜に偏在分布していた。このことから抗腫瘍効果は ICG lac 投与後 3 日目が最適と判断した。

結果 I-2. Kaplan-Meier の生存曲線では、①コントロール群(ICG lac なし, NIR なし (n=5) (中央値 26 日)、②ICG lac 投与のみの群 (n=4) (中央値 29 日)、③NIR 照射のみの群(n=3) (中央値 27 日)、④ICG lac 投与後に NIR 照射を行った群(n=4) (中央値 54.5 日) で比較した結果、④ICG lac 投与後に NIR 照射を行った群は他と比較して有意に生存期間を延長した (p=0.036) (log-rank test)。

結果 I-3. ICG lac (+) 45°C 群では (内部温度(°C)=49.8-1.00×深さ(mm)) (p<0.05) であった。一方で ICG lac (-) 45°C 群では (内部温度(°C)=52.1-1.42×深さ(mm)) (p<0.05) であった。また、ICG lac (+) 50°C 群では (内部温度(°C)=52.5-1.42×深さ(mm)) (p<0.05) であった。これらの式から腫瘍内部温度が細胞死の目安となる 43°C に達する深さはそれぞれ 6.8mm, 2.9mm, 6.7mm であった。

結果 I-4. 腫瘍の最大壊死範囲で比較すると ICG lac (+) 45°C は 9.03±2.73 mm で ICG lac (-) 45°C では 3.87±0.33 mm で有意差を認めた (p<0.001)。

結果 I-5. 有害事象として腎障害を組織学的に評価した結果、ICG lac (+) 45°C と ICG lac (-) 45°C の比較では有意差は認められなかった (p = 0.26) が、ICG lac (-) 45°C でのみに腎障害を認めた。ICG lac (+) 45°C と ICG lac (+) 50°C で腎障害を比較した結果、有意差は認められなかった (p = 0.20) が、ICG lac (+) 50°C でのみ腎損傷を認めた。

実験Ⅱ：リンパ管腫に対して ICG と NIR を用いた光温熱療法の有効性を明らかにするため、ヒトリンパ管腫由来リンパ管内皮細胞株を用いて *in vitro* の実験、およびリンパ管腫モデルマウスで検討したものであり、下記の結果を得ている。

結果Ⅱ-1. *in vitro* で HL-LEC は ICG を細胞内へ取り込み、NIR を照射した結果、細胞形態の変化を認め、細胞死を誘導した。

結果Ⅱ-2. モデルマウスの病変へ ICG を投与した結果、長期間嚢胞内にとどまることが確認できた。ICG を取り込んだ病変に NIR を照射した 2 日後の病変の組織像では一部が凝固壊死を示し、免疫組織学的に嚢胞を裏打ちするリンパ管内皮細胞は認めないことから、病変部には効果的であったものと思われた。照射直前の腫瘍体積を 1 とした時に、照射 2 週間後の腫瘍体積の比を記録した結果、ICG 群 (0.24 ± 0.47) はコントロール群

(0.97 ± 0.44) と比較して優位にサイズが縮小していた ($p=0.047$)。コントロール群では肉眼的な病変消失例はなかったが、ICG 群では 3 例に消失を認めた。

以上、本論文では温度制御システムを用いた病変選択的な光温熱療法は浸潤性の小児悪性腫瘍の新規治療法として有用であると同時に、難治性リンパ管腫に対する新規治療法としても有効となりうることを示した。これまでに治療困難であった小児悪性腫瘍・リンパ管腫の局所病変に対する新たな診断・治療法として臨床応用されることが期待される

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。