

論文の内容の要旨

新規低侵襲がん治療用の音響キャビテーションの効率的生成に関する研究

川畑 健一

1. 緒言

日本人の死因の第一位である悪性新生物（がん）に対する診断・治療技術はいずれも日々進展している。特に治療では低侵襲化が重要なトレンドである。低侵襲性と深部到達性のバランスがよいことから、超音波を用いた低侵襲治療への期待は大きい。しかしながら、超音波を用いる手法を含めて現状の低侵襲治療はいずれも腫瘍と正常組織との輪郭が明瞭である必要があるため、輪郭・性状が不明な場合が多い早期がんへの適用が難しい。体外診断や画像診断の向上により今後早期で発見されるがんの割合は高くなると考えられる[1]。このため、輪郭が不明瞭であっても治療可能ながん低侵襲治療は今後益々重要になると考えられる。

本研究は、低侵襲治療に適した超音波を用い、特にその化学作用に着目する。超音波照射時に生成する化学種を用いて治療を行うというアプローチで、この課題に挑戦するものである。このために、正常組織に照射されても安全な強度域の超音波を用いつつ、腫瘍部位のみで選択的に超音波化学作用を生じるための検討を行った。具体的には、超音波化学作用の源であるキャビテーションを効率的に生じる超音波照射方法ならびに化合物を考案し、それらの効果について実験的に検証した。

2. キャビテーション生成を効率的に生じる超音波照射手法

キャビテーションは超音波照射により生じる気泡の非線形振動をベースとしている。この非線形性のため、振動時の気泡からの信号は高調波成分を含んでいる。今回、キャビテーション生成効率化のためのアプローチとして、気泡振動で生成される高調波成分（第二高調波）を入力超音波波形に加えるという手法を取ることとした。第二高調波重畳法（SHS）と名付けたこの照射方法が、キャビテーション生成とキャビテーション生成により二次的に得られる化学作用とにどのような影響を及ぼすのかを実験的に調べた。その結果、キャビテーション生成と化学作用はそれぞれ SHS により効率化されることがわかった。また、基本波と第二高調波との相対位相差により効果の程度が大きく異なることもわかった（負圧を強調する波形の際に効果が最大）[2]。得られた結果は気泡振動の理論検討と傾向が一致した[3, 4]。なお、効果が相対位相差に依存するという結果は機序の解明上は有益であるが、実際に生体中で SHS の効果を生じる際には特別な工夫が必要であることを示していた。そこで、さらに SHS を用いつつ相対位相差に依存せずに効果を得るための手法についても検討した。検討の結果、相対位相差を周期的に変化させる照射法が有効であることがわかった。特に周期的な位相差変化において、同一位相差を保持する時間を一定以上に長く（ $>10\text{ms}$ ）、かつ一度に変化させる位相差を一定以下（ $\leq 1/8\pi$ ）にすることで、初期相対位相差に依存せずにキャビテーションを生じることがわかった[5]。

3. キャビテーション閾値を低下させる有機化合物の探索

従来、キャビテーション生成の超音波強度閾値を低下させる化学物質は知られていなかった。まず界面活性剤を用いた検討を行い、界面活性剤が添加されていると逆にキャビテーション生成が抑制されることがわかった。界面活性剤によりキャビテーションプロセス中の一部は促進されることが実験的・理論的にわかっている[6]ことから、界面活性剤の効果を気泡生成に関するものと気泡安定に関するものに分離し、後者の特性を前者よりも強く持っている物質を探索することとした。探索の結果、肝臓がんの治療薬として治験が進んでいるキサンテン系色素増感剤であるローズベンガル(RB)が所望の特性を有することが示唆された。そこでRBの添加がキャビテーション生成に及ぼす効果について調べ水中にてキャビテーション閾値を1/4程度以下に下げることがわかった[7]。

4. 生体での効果検証

前節、前々節の結果を受け、マウス肝臓を対象としてSHSと静脈投与されたキサンテン系色素とによりキャビテーション生成が受ける影響について調べた。検討の結果、前節における検討で水中のキャビテーション閾値を低下させる化合物はマウス肝臓でも同様の効果を有することがわかった。

5. まとめ

以上得られた結果より、SHSとRB等のキサンテン系色素との組み合わせは低強度超音波でのキャビテーション生成および化学作用生成に有効であることがわかった。今後、化合物の腫瘍選択性を向上させる手法、および生成したキャビテーションのモニタリング手段との開発により輪郭不明瞭な早期がんへの対応が可能な無侵襲治療の実現をめざす。

参考文献

- [1] M. R. Speicher and K. Pantel, *Nature Biotech*, vol. 32, pp. 441-3, 2014.
- [2] K. Kawabata and S. Umemura, *J Phys Chem*, vol. 100, pp. 18784-9, 1996.
- [3] 吉澤晋, 高木周, 松本洋一郎, *日本機械学会論文集. B*, vol. 75, pp. 710-7, 2009.
- [4] S. Umemura, K. Kawabata, and K. Sasaki, *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Contr*, vol. 43, pp. 1054-62, 1996.
- [5] K. Kawabata and S. Umemura, *Jpn J Appl Phys*, vol. 42, pp. 3246-50, 2003.
- [6] J. Lee, S. Kentish, and M. Ashokkumar, *J Phys Chem B*, vol. 109, pp. 14595-8, 2005.
- [7] K. Kawabata and S. Umemura, *Ultrasonics*, vol. 35, pp. 469-74, 1997.