

氏名(本籍)	つる 鶴 ぶち 淵 たか 隆 お 夫 (茨城県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第5491号
学位授与年月日	平成22年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	新規ポルフィリン化合物による術中光線力学的診断のための基礎的研究
主査	筑波大学教授 佐藤 幸夫 博士(医学)
副査	筑波大学講師 磯辺 智範 博士(医学)
副査	筑波大学講師 松井 裕史 博士(医学)
副査	筑波大学講師 田淵 経司 博士(医学)

論文の内容の要旨

(目的)

光線力学的診断(PDD)は、腫瘍内に集積した光感受性物質が、励起状態から基底状態に遷移するときに発する蛍光を利用し、境界不鮮明な腫瘍の輪郭や、腫瘍再発診断などの悪性腫瘍の局在診断に用いるものである。本研究では、新規ポルフィリン化合物である Talaporfin sodium を用い、グリオーマ細胞を対象とした基礎的検討を行った。

(対象と方法)

脳腫瘍モデルを測定2週間前に6週齢の雌ウィスターラットにC6細胞を 1×10^5 個移植して作成した。また、凍結損傷モデル(非腫瘍性血管原性浮腫モデル)を測定1日前に作成した。各モデルにおいて、Talaporfin sodium を5mg/kg 静脈投与、または5-ALA を100mg/kg 腹腔投与した。本実験では薬剤投与後、蛍光実体顕微鏡を用いて0時間から12時間まで経時的に観察をおこなった。Talaporfin sodium または5-ALA から代謝された Protoporphyrin IX の、脳腫瘍・腫瘍周囲浮腫・対側正常脳への移行をみるために、摘出した組織片を100% dimethylsulfoxide に溶解し、十分に破碎溶解し、プレートリーダーを用いて蛍光強度を測定した。比較として、非腫瘍性血管原性浮腫のモデルとして確立された凍結損傷モデルを用いた。脳腫瘍または凍結損傷脳の蛍光強度と、対側正常脳の蛍光強度の比(L/N比)を算出し検討した。

(結果)

ラット脳腫瘍モデルに対して、Talaporfin sodium 投与後6時間において、脳腫瘍・腫瘍周囲浮腫ともに非常に強い赤色の蛍光をみとめたが、Talaporfin sodium 投与後12時間の時点で、L/N比は、 23 ± 12 と非常に高値を示した。一方、ラット脳腫瘍モデルに対して、5-ALA 投与後2時間において、脳腫瘍で強い赤色の蛍光をみとめたが、凍結損傷脳でも5-ALA 投与後2時間から12時間まで強い赤色の蛍光をみとめ、5-ALA 投与後2時間の時点で、L/N比は、 7.8 ± 4.6 であった。

(考察)

ラット脳腫瘍モデルに対して、Talaporfin sodium 投与後12時間の時点で、L/N比は、約23程度と最大値を示し、非腫瘍性血管原性浮腫のモデルである凍結損傷モデルと比べても有意差がみられた。脳腫瘍観察の

至適時期に関しては、本実験で Talaporfin sodium 投与後 6 時間の時点では、蛍光強度 (56000 ± 21000 Photon/Unit) は非常に強いものの、L/N 比 (17) は同時点の非腫瘍性浮腫 (17) と比べて有意差なしであった。一方、投与後 12 時間の時点では、蛍光強度 (1600 ± 1400 Photon/Unit) はそれほど高くはないものの、L/N 比 (23) は良好で、かつ同時点の非腫瘍性浮腫 (8.9) と比べて有意差ありであった。したがって、Talaporfin sodium 投与後 6 時間と 12 時間との間に蛍光強度および L/N 比が至適となる時期が存在すると思われる。また、脳腫瘍組織のみならず、腫瘍周囲浮腫での蛍光が観察された。これに関しては、脳腫瘍周囲へ浸潤した腫瘍細胞、腫瘍からの Talaporfin sodium を含んだ間質液の流れ (Bulk flow)、反応性グリオシス、炎症細胞の浸潤が関係していると考えられる。今後、Talaporfin sodium の腫瘍細胞レベルでの選択性に関しては、様々な cell lines で脳腫瘍細胞に対する親和性の評価を行い検討する必要がある。PDT への臨床応用を前提とした場合、Talaporfin sodium を脳腫瘍モデルに投与し、レーザー照射による治療効果判定を行う必要があると考えられる。

(結語)

Talaporfin sodium は、脳腫瘍において、強い蛍光を示し、5-ALA に比べ、視認性は良好であり、腫瘍への選択性が高いと思われた。本実験結果の範囲では、Talaporfin sodium は、ラット脳腫瘍モデルにおいて投与後 12 時間が最適であったが、蛍光観察の至適時期は投与後 6 時間～12 時間の間に存在すると思われた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

鶴淵氏の研究により、Talaporfin sodium は、脳腫瘍において、強い蛍光を示し、5-ALA に比べ、視認性は良好であり、腫瘍への選択性が高い可能性が示唆された。Talaporfin sodium 投与後の観察至適時間の決定、そして実際の脳腫瘍手術への応用等、今後引き続き解明を続けて頂きたい。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。