

氏名(本籍) かし 櫻 村 博 正 (茨城県)

学位の種類 医学博士

学位記番号 博甲第309号

学位授与年月日 昭和60年3月25日

学位授与の要件 学位規則第5条第1項該当

審査研究科 医学研究科 生理系専攻

学位論文題目 光化学反応を利用した癌治療の基礎的研究

主査 筑波大学教授 医学博士 中村 恭 一

副査 筑波大学教授 医学博士 上野 賢 一

副査 筑波大学教授 工学博士 大島 宣 雄

副査 筑波大学教授 医学博士 小磯 謙 吉

副査 筑波大学助教授 医学博士 藤井 敬 二

## 論文の要旨

光化学治療法は、あらかじめ腫瘍組織に親和性のある光増感剤を宿主に授与し、レーザー照射によりこの光増感剤を励起することで局所に光化学反応をひき起こさせ、腫瘍組織を選択的に破壊させることにある。

近年、この光化学治療法は癌治療の一つとして試みられているのであるが、この治療法をより有効に臨床で用いるための光増感剤およびレーザーの生物学的作用についての基礎的研究が不十分である。

### (研究目的)

本研究の目的は、このレーザーを用いる光化学治療法を(1)光化学反応により起こる細胞障害作用、(2)光化学反応により起こる抗腫瘍効果、(3)光増感剤としてのポルフィリン体の腫瘍親和性、(4)レーザーの組織透過性、の4点から検討することにある。

### (研究対象・方法)

対象は、ヒト上皮性悪性腫瘍由来の培養細胞およびそれらの細胞のヌードマウス皮下移植腫瘍である。

光増感剤は、現在、光化学療法の研究で一般的に用いられている hematoporphyrin derivative (以下、HpD) および protoporphyrin disodium (以下、PPNa) とを主として用いた。

レーザーは argon laser (514.5nm) と argon dye laser (630nm) とを用いた。

#### (研究成績)

(1) 光化学反応によって起こる培養腫瘍細胞の細胞障害の程度を、Cr 遊離法を用いて検討した。レーザー照射単独(エネルギー密度60-180J/cm), PPNa 単独では細胞障害作用が弱く, 各種ポルフィリン体添加後のレーザー照射では, 細胞障害の強さの順は PPNa, HpD, hematoporphyrin であった。

(2) ヒト腫瘍培養細胞の移植ヌードマウスにおける抗腫瘍効果を検討するためにレーザー単独, および PPNa と HpD の投与後レーザー照射を行った結果, レーザー単独では抗腫瘍効果はなく, PPNa および HpD 投与後レーザー照射では腫瘍の体積縮小がみられ, 組織学的には腫瘍細胞の変性・壊死が認められた。

(3) PPNa の臓器・組織内分布を検討するために, 担癌マウスに PPNa 投与後, 各種臓器・組織における protoporphyrin の定量(Dresel らの方法)を行った。その結果, protoporphyrin の集積は, 肝脾において最も高かった。腫瘍内の濃度は, 48時間で3.31  $\mu$ g/g と最も高いが, 肝脾の約10分の1であった。しかし, 腫瘍周囲組織である皮膚や筋組織に比べると約10倍の高値であった。なお, この protoporphyrin の各種臓器・組織内濃度の測定を行った論文はみあたらない。

(4) 光化学療法に用いられる照射光源は, 一般的に argon dye laser により発振される630nm 光が用いられている。しかし, argon dye laser は非常に高価でありしかも操作が煩雑で出力が弱いという問題がある。そこで, 安価で取り扱いも簡便な argon laser から発振される514.5nm 光のレーザーと argon dye laser 630nm 光との組織透過性を比較検討するため, 分光学的および HpD 添加後のレーザー照射によって起こる腫瘍組織壊死の深さについて検討した。その結果, 入射光強度の90%が吸収される光消散長(組織の厚み)は, 630nm が514.5nm より各種臓器・組織で1.2-1.8倍長く, 組織透過性に優れていた。計算上, HpD 投与後に腫瘍組織の壊死を起こすために必要な光エネルギーは, 0.37-2.9J/cm と推定された。

#### (結 論)

光化学療法を利用した癌治療法をより有効に臨床に用いるため, 従来より知られている HpD に加え, PPNa にも光増感剤としての生物活性があることが推察された。また, argon laser は組織透過性の点で argon dye laser に劣るが, 照射方法の改良によっては, 光化学療法への利用が可能であることを考察した。

### 審 査 の 要 旨

光化学療法における種々の問題を解析するために, 有効な方法を用いて基礎的な実験を行っている。そして, PPNa にも光増感剤としての生物活性があることを明らかにし, さらに PPNa の臓器・組織分布についての報告は初めてである。新しい癌治療法の開発に貢献する研究であるとみなされる。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものとみとめる。