

Title	Photodynamic Therapy Using Indocyanine Green Loaded on Super Carbonate Apatite as Minimally Invasive Cancer Treatment
Author(s)	玉井, 皓己
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/73493">https://hdl.handle.net/11094/73493</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 玉井 皓己	
論文審査担当者	(職) 氏 名 主 査 大阪大学教授 土岐 祐一郎
	副 査 大阪大学教授 野々村 祝夫
	副 査 大阪大学教授 竹原 敏明
論文審査の結果の要旨	
<p>光線力学療法は光感受性物質に光線照射をすることで抗腫瘍効果を得る治療法である。従来、困難とされてきた深部治療を達成しうる薬剤として、組織透過性の高い近赤外光照射によって励起されるIndocyanine green (ICG)の可能性に注目が集まっている。しかし、ICGは腫瘍選択性が低く、ICGを用いた光線力学療法の実用化へのハードルは高い。近年、腫瘍にICGを到達せしめるdrug delivery system (DDS)の開発が進んでいるが、半減期が長く、正常臓器への集積が高いことが問題となっていた。</p> <p>本研究では、ICGを生体用のDDSシステムであるsuper carbonate apatite (sCA)に搭載することで、in vitroでICG単独より腫瘍細胞への取り込みや光線照射時の抗腫瘍効果が上昇することが示され、in vivoでも強い腫瘍集積性や良好な抗腫瘍効果を発揮することを明らかとした。また、毒性が低く、既存のDDSであるliposomeと比較しても正常臓器への集積が著明に低いことも確認された。これらのことから、ICGを搭載したsCAは低侵襲治療として臨床応用への可能性が期待できるものであり、学位に値するものと認める。</p>	

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	玉井 皓己
論文題名 Title	Photodynamic Therapy Using Indocyanine Green Loaded on Super Carbonate Apatite as Minimally Invasive Cancer Treatment (低侵襲な癌治療としてのインドシアニングリーン内包スーパー炭酸アパタイトによる光線力学療法)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>光線力学療法は光感受性物質に特定波長の光線（励起光）を照射することで発生する発熱や活性酸素種によって抗腫瘍効果を得る低侵襲な局所治療である。正常組織へのダメージが少ないため、手術のできない高齢者などに対して有望な癌局所治療として期待されている。現在、臨床で使用されている光感受性物質は、その励起光の組織透過性の低さから深部治療には限界があり、治療後に長期の遮光を必要とされる点が問題となっている。そこで近年、より深部組織への到達が可能である近赤外光を用いて遮光の必要のないIndocyanine Green (ICG)を用いた治療に注目が集まっている。しかし、ICGは腫瘍選択性が低いため、何らかの drug delivery system (DDS)が必要となる。本研究では、自教室でこれまで核酸の腫瘍送達に利用してきたスーパー炭酸アパタイト (super carbonate apatite: sCA)をICGの担体として用いて光線力学療法の性能評価を行うこととした。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>①物性の検討</p> <p>原子間力顕微鏡による観察でsCA-ICGは約20nmであった。sCA-ICGの吸収極大波長はICGと同じ779nmであった。sCA-ICGを安定化させるために用いる0.5%Albumin環境下では、sCA-ICGの吸収極大波長はICGと同じ803nmに移動し、吸光度はICGの1.4倍に増加した。温度上昇の評価では、808nmレーザーの6分間照射にて、sCA-ICG+0.5%AlbとICG+0.5%Albはそれぞれ、27.1度と23.1度であった。また、レーザー照射によるROS発生の評価では、Albの有無に関わらず、sCA-ICGがICGと比較して有意に高いROS発生を認めた。</p> <p>②In vitroでの検討</p> <p>HCT116、HT29へのICGの取り込みを蛍光顕微鏡及びフローサイトメトリーで評価したところ、投与3時間後にsCA-ICGで強い取り込みを示した。また、HCT116、HT29にsCA-ICGまたはICGを投与した3時間後にレーザー照射を行ったところ、両細胞株ともにICGと比べてsCA-ICGを投与した群で有意に強い抗腫瘍効果を認めた。照射直後のROS発生の検討では、ICGと比べてsCA-ICGを投与した群で有意に高いROS発生を認めた。</p> <p>③In vivoでの検討</p> <p>HCT116ヒト大腸癌固形腫瘍モデルを用いて、sCA-ICGまたはICGを静脈投与したところ、2時間後、4時間後、8時間後でsCA-ICG投与群でICG投与群に比し、それぞれ1.6倍、2.0倍、1.5倍高い腫瘍集積性を示した。正常臓器への集積はsCA-ICG投与群で8時間後までは肝臓に高い集積を認めるが、24時間後にはほぼ消失していることが示された。既存のliposome-ICGと同様の検討を行ったところ、24時間後の腫瘍集積は4時間後と同程度であると同時に、腎臓、肝臓、脾臓でも高い集積を保ったままであった。抗腫瘍効果については、sCA-ICG投与後群はICG投与群と比し、投与4時間後の808nmレーザー照射 (3.7W/cm<sup>2</sup>×5分)照射で非常に強い抗腫瘍効果を示した。マウスへのsCA-ICGの反復静脈投与において、体重、血液生化学、組織検査で問題となる異常を認めなかった。</p> <p>④sCA-ICG-Glucoseによるcombination therapy</p> <p>先行研究で、Glucoseを搭載したsCAは抗腫瘍効果(in vitro, in vivo)を有することを報告した (Yamamoto, et al. Sci Rep, 2015)。そこで、sCA-ICGに、更にGlucoseを搭載したsCA-ICG-Glucoseを作成し、HCT116細胞株を用いた光線力学療法を検討したところ、sCA-ICGを用いた治療に比べ、有意に強い抗腫瘍効果を示した。このことは、sCA-ICGに加えて細胞死や免疫作用を増強させる核酸など第二の物質をICGと同時搭載することでより効果的なコンビネーション治療が可能となることが示唆された。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>sCA-ICGによる光線力学療法は、強力な抗腫瘍効果を示すとともに、正常臓器への長期残存を認めず、生体毒性の極めて少ない治療法であることが示された。sCAに第二物質を同時搭載するコンビネーション治療の可能性も示唆された。</p>	