OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	光線力学効果に基づく光線力学治療の照射計画法の開発
Author(s)	冨岡, 穣
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/85395
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　冨岡　穣　）	
論文題名	光線力学効果に基づく光線力学治療の照射計画法の開発

論文内容の要旨

本研究の目的は、光線力学療法（以下「PDT」という）のメカニズムに基づいた治療計画手法を開発することである。PDTにより発生する活性酸素種（以下「ROS」という）の直接的作用およびROSに拠らない免疫効果を細胞レベルでの実験により、治療結果に影響を与えるパラメータを明らかにし、治療計画や治療進行モニタリングに寄与するパラメータを提案した。さらに、それらパラメータのうち腫瘍組織中のレーザーエネルギーの評価に有効な生体組織光学（tissue optics）に基づいた光分布シミュレーションをROSによる治療効果を定量的に評価するための手法として提案した。細胞レベルでの評価により得られた結果を臨床の治療計画まで一気通貫して橋渡す研究は未だかつて存在しない。

本研究では、光線力学効果によってもたらされるROSによる直接的な治療効果に寄与するパラメータを細胞レベルで探索し（第2章）、続いて、PDTの治療機序の１つとして考えられている免疫効果を確認するために腫瘍抗原による免疫細胞のサイトカイン分泌を調べ（第3章）、最後に組織レベルでの光分布シミュレーションの可能性を検討し（第4章）、PDTのメカニズムに基づいたレーザー照射計画法の確立に向けた検討を行った。

第1章では、研究の背景、目的および本論文の構成について述べた。PDTの普及を加速するためには、個別症例に対するレーザー照射計画の手法の標準化は欠かせない。また、PDTの普及の壁となっている限定的な適応から新しい癌種への適応拡大に向けても、これらレーザー照射計画の手法の標準化は欠かせない。

第2章では、PDTのメカニズム、すなわち腫瘍細胞への光感受性薬剤（以下「PS」という）の取り込み、PSと光の反応による溶存酸素の消費、PSの光退色、ROSの発生およびROSによる殺細胞効果について、培養細胞を用いたin Vitroの実験系において確認し、ROSによる殺細胞効果のメカニズムと最適化するための条件として、組織中の溶存酸素濃度と照射されるレーザーエネルギー量が最も重要であることを確認した。

第3章では、PDTの治療機序の1つとして考えられている抗腫瘍免疫に関する検討を行った。PDT由来の腫瘍抗原が免疫細胞からのサイトカイン分泌を誘導することを確認し、ROSによる直接的な殺細胞効果が及ばない範囲においても抗腫瘍免疫による抗腫瘍効果が発揮される可能性が見いだされた。一方で、ROSによる直接的な殺細胞効果に比較して免疫効果は、抗腫瘍効果としては限定的と言わざるを得ないことを考察した。

第2章および第3章において、臨床PDTにおいても治療対象となる腫瘍組織のうち、十分なROSの発生が見込まれる範囲をあらかじめ照射計画において明らかにすることの重要性が明らかになったことを受け、第4章では、組織内光分布に基づいたPDT治療効果の評価に向けて，計算機シミュレーションの利用を提案した。末梢性肺癌を対象として、異なる光照射プローブによる光分布をモンテカルロ法により求め、計算機シミュレーションに基づくPDT治療効果評価の可能性を示した.

第5章では、第2章から第4章までの研究を総括し、臨床PDTの術前治療計画における計算機シミュレーションの重要性について論述し、今後の展望について述べた。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　冨岡　穣　）		
	（職）	氏　名
論文審査担当者	主 査　教授 副 査　教授 副 査　准教授	粟津　邦男 村田　勲 間　久直

論文審査の結果の要旨

本研究の目的は、光線力学療法（以下「PDT」という）のメカニズムに基づいた治療計画手法を開発することである。PDT により発生する活性酸素種（以下「ROS」という）の直接的作用および ROS に拠らない免疫効果を細胞レベルでの実験により、治療結果に影響を与えるパラメータを明らかにし、治療計画や治療進行モニタリングに寄与するパラメータを提案した。さらに、それらパラメータのうち腫瘍組織中のレーザーエネルギーの評価に有効な生体組織光学（tissue optics）に基づいた光分布シミュレーションを ROS による治療効果を定量的に評価するための手法として提案した。細胞レベルでの評価により得られた結果を臨床の治療計画まで一気通貫して橋渡す研究は未だかつて存在しない。

本研究では、光線力学効果によってもたらされる ROS による直接的な治療効果に寄与するパラメータを細胞レベルで探索し（第 2 章)、続いて、PDT の治療機序の 1 つとして考えられている免疫効果を確認するために腫瘍抗原による免疫細胞のサイトカイン分泌を調べ（第 3 章)、最後に組織レベルでの光分布シミュレーションの可能性を検討し（第 4 章)、PDT のメカニズムに基づいたレーザー照射計画法の確立に向けた検討が行われている。

第 1 章では、研究の背景、目的および本論文の構成について述べた。PDT の普及を加速するためには、個別症例に対するレーザー照射計画の手法の標準化は欠かせない。また、PDT の普及の壁となっている限定的な適応から新しい癌種への適応拡大に向けても、これらレーザー照射計画の手法の標準化は欠かせないことが述べられている。

第 2 章では、PDT のメカニズム、すなわち腫瘍細胞への光感受性薬剤（以下「PS」という）の取り込み、PS と光の反応による溶存酸素の消費、PS の光退色、ROS の発生および ROS による殺細胞効果について、培養細胞を用いた in Vitro の実験系において確認し、ROS による殺細胞効果のメカニズムと最適化するための条件として、組織中の溶存酸素濃度と照射されるレーザーエネルギー量が最も重要であることが確認されている。

第 3 章では、PDT の治療機序の 1 つとして考えられている抗腫瘍免疫に関する検討を行った。PDT 由来の腫瘍抗原が免疫細胞からのサイトカイン分泌を誘導することを確認し、ROS による直接的な殺細胞効果が及ばない範囲においても抗腫瘍免疫による抗腫瘍効果が発揮される可能性が見いだされた。一方で、ROS による直接的な殺細胞効果に比較して免疫効果は、抗腫瘍効果としては限定的と言わざるを得ないことが考察されている。

第 2 章および第 3 章において、臨床 PDT においても治療対象となる腫瘍組織のうち、十分な ROS の発生が見込まれる範囲をあらかじめ照射計画において明らかにすることの重要性が明らかになったことを受け、第 4 章では、組織内光分布に基づいた PDT 治療効果の評価に向けて，計算機シミュレーションの利用を提案した。末梢性肺癌を対象として、異なる光照射プローブによる光分布をモンテカルロ法により求め、計算機シミュレーションに基づく PDT 治療効果評価の可能性が示されている。

第 5 章では、第 2 章から第 4 章までの研究を総括し、臨床 PDT の術前治療計画における計算機シミュレーションの

重要性について論述し、今後の展望について述べられている。

以上のように、本研究では PDT のメカニズムに基づいた治療計画手法の開発について有用な成果が得られていると考えられるため、本論文は博士論文として価値あるものと認める。