



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1629号
学位記番号	第1164号
氏名	高岡 大樹
授与年月日	平成30年3月26日
学位論文の題名	Biological effects of hydrogen peroxide administered intratumorally with or without irradiation in murine tumors. (過酸化水素水腫瘍内投与単独あるいは放射線照射の併用によるマウス腫瘍における生物学的効果) Cancer Science. 108(9): 1787-1792, 2017
論文審査担当者	主査： 高橋 智 副査： 稲垣 宏, 芝本 雄太

論 文 内 容 の 要 旨

目的: 現在、悪性腫瘍に対して放射線治療が広く適応されており腫瘍の局所制御に寄与している。しかしながら、比較的大きな腫瘍では治療の効果が大きく低下することが基礎、臨床研究から判明している。この問題を克服するために高知大学放射線科で開発された過酸化水素水と放射線照射を併用した治療が臨床応用されている。増感作用機序として低濃度の過酸化水素水を注入もしくは塗布することで低酸素性腫瘍細胞を適切に酸素化し、同時に抗酸化酵素ペルオキシダーゼ及びカタラーゼを不活化することで様々な腫瘍に対する放射線治療の効果を高めることが期待されている。各種の腫瘍に対する臨床での治療効果は確認されているが、基礎的な研究は十分に行われていない。そのため本研究では過酸化水素水と放射線照射の併用による有効性とその適正な併用方法を検討した。

材料・方法: C3H/HeN 8 週齢の雌マウスを用いた。過酸化水素水はヒアルロン酸で 0.5% w/v に調整した。マウスの右大腿皮下に扁平上皮癌細胞株 (SCCVII) を移植し腫瘍を作成した。腫瘍に 0.5% の過酸化水素水を注入し CT (Computed Tomography) を用いて経時的な腫瘍内の酸素分布を観察した。注入量は 0.25ml、0.5ml、1.0ml とした。コントロール群はヒアルロン酸を注入した。過酸化水素水の細胞毒性につき検討した。腫瘍に 0.5ml (0.5%) の過酸化水素水を 1 回のみ、隔日 3 回、隔日 5 回で注入した。過酸化水素水と単回照射の併用による効果を検討した。腫瘍に 0.5ml (0.5%) の過酸化水素水を注入し、その後に 18Gy の単回照射を行った。注入から照射までの時間は直後から 2 時間後までとした。単回照射線量を 7Gy、14Gy、21Gy の 3 群に変更し効果を検討した。過酸化水素水と分割照射の併用による効果を検討した。過酸化水素水併用群は 10Gy/5 回、15Gy/5 回、20Gy/5 回の分割照射を行った。照射単独群は 15Gy/5 回、20Gy/5 回、25Gy/5 回の分割照射を行った。低酸素マーカーのピモニダゾールを用いて免疫染色を行い腫瘍内の低酸素環境の変化を評価した。腫瘍に 0.5ml (0.5%) の過酸化水素水を注入し、その後にピモニダゾールを尾静脈より投与した。腫瘍摘出後に検体を作成し免疫染色を行った。

結果: 全群で注入直後から腫瘍内に酸素の発生が認められ CT で確認された。酸素は経時的に減少していき 24 時間後ではほぼ完全に消失した。コントロール群で酸素の発生は認めなかった。過酸化水素水を注入した全群で若干の腫瘍増殖遅延が認められた。注入回数による腫瘍増殖遅延の差は認めなかった。コントロール群で腫瘍増殖遅延は認めなかった。過酸化水素水と単回照射の併用により注入直後から 2 時間後までの全群で有意な腫瘍増殖遅延が認められた。特に注入直後に単回照射を行った群で著明な腫瘍増殖遅延が認められた。単回照射線量の増加に伴い照射単独群と比較して腫瘍増殖遅延の延長が認められた。過酸化水素水と分割照射の併用により全群で有意な腫瘍増殖遅延が認められた。分割照射線量の増加に伴い照射単独群と比較して腫瘍増殖遅延の延長が認められた。過酸化水素水注入群で腫瘍内のピモニダゾール染色の軽減が認められた。

考察・結論: CT と免疫染色の結果より過酸化水素水注入により腫瘍内の適切な酸素化が確認された。過酸化水素水注入により軽度の細胞毒性が確認された。過酸化水素水と放射線照射の併用により単回照射、分割照射のいずれにおいても有意な腫瘍制御の効果が確認された。単回照射での線量修飾係数 (dose-modifying factor) は 1.7-2.0、分割照射での線量修飾係数は 1.3-1.5 であった。以上の結果より、過酸化水素水と放射線照射の併用は局所進行の腫瘍に対する有望な治療法であると結論された。

論文審査の結果の要旨

【目的】悪性腫瘍に対して放射線治療が広く適応されており腫瘍の局所制御に寄与している。しかしながら、比較的大きな腫瘍では治療効果が大きく低下することが基礎、臨床研究から判明している。この問題を克服するために高知大学放射線科で開発された過酸化水素水と放射線照射を併用した治療が臨床応用されている。増感作用機序として低濃度の過酸化水素水を注入もしくは塗布することで低酸素性腫瘍細胞を適切に酸素化し、同時に抗酸化酵素ペルオキシダーゼ及びカタラーゼを不活化することで様々な腫瘍に対する放射線治療の効果を高めることが期待されている。各種の腫瘍に対する臨床での治療効果は確認されているが、基礎的な研究は十分に行われていない。そのため本研究では過酸化水素水と放射線照射の併用による有効性とその適正な併用方法を検討した。

【対象と方法】C3H/HeN 8週齢の雌マウスを用いた。過酸化水素水はヒアルロン酸で0.5% w/vに調整した。マウスの右大腿皮下に扁平上皮癌細胞株(SCC VII)を移植し腫瘍を作成した。腫瘍に0.5%の過酸化水素水を注入しCT(Computed Tomography)を用いて経時的な腫瘍内の酸素分布を観察した。注入量は0.25ml、0.5ml、1.0mlとした。過酸化水素水の細胞毒性につき検討した。腫瘍に0.5ml(0.5%)の過酸化水素水を1回、隔日3回、隔日5回で注入した。過酸化水素水と単回照射の併用による効果を検討した。腫瘍に0.5ml(0.5%)の過酸化水素水を注入し、その後に18Gyの単回照射を行った。注入から照射までの時間は直後から2時間後までとした。単回照射線量を7Gy、14Gy、21Gyの3群に変更し検討した。過酸化水素水と分割照射の併用による効果を検討した。過酸化水素水併用群は10Gy/5回、15Gy/5回、20Gy/5回の分割照射を行った。照射単独群は15Gy/5回、20Gy/5回、25Gy/5回の分割照射を行った。低酸素マーカーのピモニダゾールで免疫染色を行い腫瘍内の低酸素環境の変化を評価した。

【結果】全群で注入直後から腫瘍内に酸素の発生が認められCTで確認された。酸素は経時的に減少していき24時間後ではほぼ完全に消失した。過酸化水素水を注入した全群で若干の腫瘍増殖遅延が認められた。注入回数による腫瘍増殖遅延の差は認めなかった。過酸化水素水と単回照射の併用により注入直後から2時間後までの全群で有意な腫瘍増殖遅延が認められた。特に注入直後に単回照射を行った群で著明な腫瘍増殖遅延が認められた。単回照射線量の増加に伴い照射単独群と比較して腫瘍増殖遅延の延長が認められた。過酸化水素水と分割照射の併用により全群で有意な腫瘍増殖遅延が認められた。分割照射線量の増加に伴い照射単独群と比較して腫瘍増殖遅延の延長が認められた。過酸化水素水注入群で腫瘍内のピモニダゾール染色の軽減が認められた。

【結論】CTと免疫染色の結果より過酸化水素水注入により腫瘍内の適切な酸素化が確認された。過酸化水素水注入により軽度の細胞毒性が確認された。過酸化水素水と放射線照射の併用により単回照射、分割照射のいずれにおいても有意な腫瘍制御の効果が確認された。単回照射での線量修飾係数(dose-modifying factor)は1.7-2.0、分割照射での線量修飾係数は1.3-1.5であった。以上より、過酸化水素水と放射線照射の併用は局所進行の腫瘍に対する有望な治療法であると結論された。

【審査内容】主査の高橋から臨床プロトコルの概要、線量修飾係数の意味など10項目、第1副査の稲垣宏教授からはヒアルロン酸を使用した目的、治療に最適な癌腫などについて7項目、第2副査の芝本雄太教授からは放射性同位元素を用いた治療、人工知能が放射線治療にもたらす恩恵についての専門領域の質問があった。これらの質問に対して申請者から概ね適切な回答が得られ、学位論文の内容に対する理解も十分であると判断された。本研究は放射線照射に過酸化水素の腫瘍内注入を併用することで劇的な腫瘍増殖抑制効果が得られる事を明らかにした。よって、これらの新しい知見を報告している本論文の筆頭著者は博士(医学)の学位を授与するに相応しいと判断した。

論文審査担当者 主査 高橋 智、 副査 稲垣 宏、 芝本 雄太