

Photodynamic Therapyにおける殺細胞メカニズムの研究

長尾朋和

論文の内容の要旨

癌死亡者の大部分を高齢者が占める現代社会において、患者の Quality Of Life を考慮した、低侵襲治療法の確立が望まれている。一方、レーザー光と光感受性物質を用いた光線力学的治療 (photodynamic therapy: DPDT) は、内視鏡的に治療を行える上、腫瘍組織のみを選択的に治療できることから、正常組織に対する傷害が少ない低侵襲治療法とされている。しかし、この治療法の中核を担う殺細胞効果は詳細に検討されていない。本論文では、新たな計測手法の確立も考慮し、殺細胞効果を形成する要因を解析することで、PDT による殺細胞効果のメカニズムを明らかにする。

1章では、新たな癌治療法開発の必要性和その要求に応える新規治療法としてPDTを紹介し、PDT 研究における問題点とそれに対する本論文の位置づけを述べる。

2章では、PDT に関する一般的な知見として、PDT の現在に至る歴史とともに励起光源や光感受性物質に関する知見について記述し、さらにPDTの作用機序として、活性酸素による細胞傷害について述べる。

3章では、本研究で用いた光感受性物質 zinc coproporphyrin III (Zn CP-III) の基礎特性として、その光学的特性とパルスレーザー光で励起したときの活性酸素発生状態について検討し、Zn CP-III が活性酸素発生能を有することを実験的に示す。

4章では、Zn CP-III を用いた光化学反応によって、実際に癌細胞に対して殺細胞効果が得られることを示し、光感受性物質とレーザー光に関するパラメータに対して、殺細胞効果がどのような依存性を有しているのか実験を行い、それらの結果を示した。

5章では、共焦点レーザー顕微鏡と画像解析を用いた細胞内光感受性物質濃度の定量評価手法を構築し、光感受性物質のフォトブリーチングとレーザー光照射による細胞活性化が殺細胞効果に影響し、その効果低減の要因となっていることを実験的に示す。

6章では、前章で構築した細胞内光感受性物質濃度の測定法を拡張し、細胞内の各領域における光感受性物質濃度の定量評価手法を構築し、この手法を用いて光感受性物質の細胞内取り込み状態と殺細胞効果との関連性を明らかにする。

7章では、PDT による殺細胞メカニズムの1つとして、アポトーシスによる細胞死誘導が存在することを示す。また、その誘導経路について解析を行い、PDTの白血病治療への応用性を明らかにする。

8章では、本研究で明らかになった知見を総括し、それらを基に臨床に対する提言及び今後検討すべき課題について述べる。

以上