

Enhancement of antitumor activity by using 5-ALA-mediated sonodynamic therapy to induce apoptosis in malignant gliomas: significance of high-intensity focused ultrasound on 5-ALA-SDT in a mouse glioma model

Suehiro S, Ohnishi T, Yamashita D, Kohno S, Inoue A, Nishikawa M, Ohue S, Tanaka J, Kunieda T

J Neurosurg 2018 Jan 19: 1-13 (doi: 10.3171/2017.6.JNS162398)

悪性神経腫瘍に対する、5-アミノレブリン酸 (5-ALA) を用いた音響力学療法に関する研究論文を紹介する。本邦では 2014 年に世界に先駆けて悪性神経腫瘍の新たな治療法として光線力学療法 (photodynamic therapy: PDT) が認められたが、レーザー光の組織浸透に限界があること、開頭時にしか実施できないなどの問題もある。これら PDT の問題点の解決法として、レーザー光の代わりに超音波を用いて同様の効果を発揮させようというのが、音響力学療法 (sonodynamic therapy: SDT) である。今回著者は、音響 (光) 感受性物質として術中蛍光診断用として広く使用されている 5-ALA を用いて SDT の効果を検討した。神経腫瘍細胞である U87, U251, U251^{Oec-3/4} 細胞を用いた in vitro での検討では、コントロールに対して最大 50% の殺細胞効果を確認した。また SDT 群では細胞形態の変化、アポトーシスの誘導が確認されている。細胞障害性の機序としては SDT と同様に ROS (活性酸素) の発生が示唆された。ラット脳腫瘍モデルを用いた in vivo での検討では、超音波照射部位に一致して壊死が引き起こされ、免疫染色では壊死周囲にアポトーシスが誘導されていることが示唆された。また、腫瘍細胞分裂能抑制が認められ、その結果、未治療群に対して SDT 群の生存期間が有意に延長した。SDT が PDT に次ぐ悪性神経腫瘍の新たな治療法としての可能性を持つことを示した。

【コメント】近年 MRI ガイド下経頭蓋超音波集束照射装置が、本態性振戦の治療に応用されている。本装置により開頭せずとも脳内に超音波エネルギーを集束させることが可能となったことから、SDT の研究が徐々に注目されてきている。その中で国内の研究グループから論文が発表されたことは重要である。組織温度上昇の管理などクリアすべき問題は多いが、このような地道なデータの積み上げが国産新規治療の開発につながると考える。

Opening the blood-brain barrier with MR imaging-guided focused ultrasound: preclinical testing on a trans-human skull porcine model

Huang Y, Alkins R, Schwartz ML, Hynynen K

Radiology 282: 123-130, 2017

MRI ガイド下経頭蓋超音波集束照射装置の脳腫瘍治療への応用として、血液脳関門 (blood-brain-barrier: BBB) 破壊を引き起こすことで抗腫瘍薬の透過性を上げるという、いわゆる drug delivery system (DDS) としての可能性が検討されている。本論文は、超音波 DDS における出血の危険性について検討した前臨床研究である。超音波集束照射は、すでに臨床で稼働している装置 (ExAblate 4000, InSightec, Israel) を脳腫瘍用に仕様変更したものをを用いている。モデルはヒトへの応用を念頭に、ヒト頭蓋骨内に実験動物 (豚) の脳を据えるように設計されている。豚は広範に開頭がなされたのち実験に供されている。これによりヒト頭蓋骨を介した集束超音波の効果と安全性が豚の脳で検討されている。微小気泡を含有する超音波増感剤 (Definity, Lantheus Medical Imaging, North Billerica, MA, USA) を急速静注したのち、さまざまな条件の照射を行い、BBB 破壊および出血を MRI、組織を用いて検討した。脳内に設定した長径 3 mm の標的に 5 W 照射を行った場合、MRI にて脳実質に 1 cm³ の造影剤の染み出しを認め、一方 T2* では同部位の出血はみられなかった。また、脳切片の Evens blue 染色でも同様の色素の広がりを認め、BBB 破壊が起こっていることが示唆された。顕微鏡観察では 500 μm 以下の小出血、もしくは赤血球の血管外漏出が散見されるにとどまった。本実験結果から、臨床においても微小気泡投与下で経頭蓋超音波集束照射を行うことで、安全に局所的な BBB 破壊が可能だろうと結論づけている。

【コメント】超音波による脳腫瘍治療研究は BBB 破壊をターゲットにした研究が最も進んでおり、すでに臨床試験も開始されている。何より「Radiology」誌が超音波の論文を取り上げていることは、その注目度を表している。なじみのない実験系だけに、本抄録だけではイメージがわきづらいかと思う。本治療の原理、可能性や問題点を理解いただくためにも、ぜひ一度原文を読んでいただきたい。