シンポジウム４
超音波治療の最前線―基礎と臨床―

9月1日(土)　14:00～15:30
第1会場

古澤 之裕
富山県立大学　工学部　教養教育　生物学教室

鈴木 亮
帝京大学薬学部

阿部 圭市
東京女子医科大学脳神経外科

祖父尼 淳
東京医科大学　臨床医学系消化器内科学分野

座長

梅村 晋一郎
東北大学 大学院 医工学研究科　工学研究科　通信工学専攻

祖父尼 淳
東京医科大学 消化器内科

シンポジウム 4

9月1日(土)　14:00〜15:30　第1会場

超音波誘発DNA損傷研究に関するこれまでの知見と今後の展望

○古澤 之裕[1)]，趙 慶利[2)]，田渕 圭章[3)]，近藤 隆[2)]

[1)]富山県立大学　工学部　教養教育　生物学教室,
[2)]富山大学大学院医学薬学研究部(医学)放射線診断・治療学講座　放射線腫瘍学部門,
[3)]富山大学研究推進機構遺伝子実験施設

Ultrasound-induced DNA damage: current knowledge and future perspective

○Yukihiro FURUSAWA[1)]

[1)]Department of Liberal Arts and Sciences, Toyama Prefectural University

医療分野において、超音波は画像診断のみでなく、がんの温熱療法や焼灼治療にも応用されている。趙音波の作用は熱作用と非熱作用に大別され、非熱作用はキャビテーション作用と非キャビテーション作用に分けられる。熱は古くからDNA損傷の誘発やDNA修復の阻害を引き起こすことが知られているが、超音波の非熱作用もまたDNA損傷の誘発に関わることが明らかにされてきた。演者の知る限りでは、1963年の試験管内DNAに対する超音波誘発DNA損傷に関する研究をはじまりとし、1980-90年代には、超音波キャビテーションによる化学的作用(フリーラジカル産生)が細胞内のDNA一本鎖切断を誘発することが明らかにされた。その後、1990年代後半から2000年代に開発された高感度なDNA損傷解析手法の発展を受け、近年では超音波が試験管内DNAにのみならず、主にキャビテーションによる機械的作用を介して、細胞レベルでもDNA二本鎖切断を誘発することがわかってきた。本稿では、超音波により引き起こされるDNA損傷の発生機序と細胞応答について、これまで得られている知見を紹介するとともに、今後期待されるDNA損傷応答経路を分子標的とした治療の展望について述べる。また同時に、超音波誘発DNA損傷に対する細胞応答について、今後明らかにしていかなければならない課題についても述べる。

シンポジウム４

9月1日(土)　14:00〜15:30　第1会場

リピッドバブルを利用した超音波がん温熱療法における抗腫瘍免疫誘導

○鈴木 亮，丸山 一雄

帝京大学薬学部

Priming of anti-tumor immune response by the combination of lipid bubbles and ultrasound

○Ryo SUZUKI

Faculty of Pharma-Science, Teikyo University

古くから超音波は診断用外部エネルギーとして医療応用されている。また、最近では、超音波治療機器も臨床応用されており､超音波は診断と治療の両方に利用することのできる有望なツールとしてとらえられている。これに加え、超音波造影剤として利用されているマイクロバブルなどの微小気泡は、超音波造影や治療効果を増強できることが見出されている。これは、微小気泡に超音波照射することで誘導される微小気泡の振動や圧壊現象を利用したものであり、特に治療用超音波照射との併用では、微小気泡の圧壊時に生じる激しいジェット流や発熱によるがん治療が可能となる。実際に我々は、当研究室で開発した脂質を外殻にもつ気泡(リピッドバブル)を利用した超音波がん温熱療法の開発を進めてきた。この研究において、がん細胞がリピッドバブルと超音波照射の併用により傷害されることを確認している。このようながん治療を行った場合、生体内ではがん細胞からがん関連抗原が放出されるとともに、damage-associated molecular patterns（DAMPs）の放出よる炎症反応の惹起が考えられる。そのため、これが引き金となり抗腫瘍免疫が誘導され、効果的ながん治療につながるのではないかと推察された。そこで本発表では、リピッドバブルを利用した超音波がん温熱療法における抗腫瘍免疫誘導に関する研究およびがん治療効果を増強するための我々の取り組みについて紹介する。

9月1日(土)　14:00〜15:30　第1会場

経頭蓋集束超音波治療の進歩

○阿部 圭市，平 孝臣
東京女子医科大学脳神経外科

Advances in transcranial focused ultrasound therapy

○Keiichi ABE
Department of Neurosurgery, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

【はじめに】
集束超音波の概念、超音波を頭に当て、集め、熱を得ると言う概念は古く文献に見られる。その中では超音波は吸収されると熱を生み、集まる場所で高い熱が産生され、その熱の産生はその局所のみと言う集束超音波の特性が示されていた。
21世紀初頭、CT骨画像による超音波集束の制御、及びMRIによる脳の解剖学的位置と脳温モニターを統合したMRI誘導下集束超音波(MRg-FUS：Magnetic resonance image guided focused ultrasound surgery)が実現した。当初米国、カナダに始まりアジア、欧州と経頭蓋集束超音波(Transcranial MR-guide Focus ultrasound：MRgFUS)が導入され、まず本態性振戦に対しその安全性と有効性の報告が行われ、その実現性が認められた。
【経頭蓋集束超音波：最新の動向】
経頭蓋集束超音波は各国で臨床的使用が承認され、同時にパーキンソン病をはじめ、てんかん、脳腫瘍、血液脳関門の開放などに対する臨床研究も実施されている。本講演ではその動向について報告する。
【経頭蓋集束超音波：歴史・展望と課題】
2000年 4 月の深部刺激療法の保険適応承認により定位機能外科の中で、深部刺激療法が一般化された。これにより定位機能外科手術の適応は拡大した。一方現代型のMRガイド下経頭蓋集束超音波の誕生は、新しい治療選択肢が誕生しただけではなく、改めて現在までは不可逆的で高リスクと考えられていた凝固術のベネフィットが見直され、低侵襲凝固術の有用性が注目されるきっかけとなり得る。
集束超音波は低侵襲であり即時的効果を認め、画像的フィードバックを得られるが、全剃毛が必要であり美容的問題が大きい。またアジア人においては頭蓋骨の密度体積による透過性の問題がある。よって適応は手術が高リスクかつ骨の透過性が低い患者となりうる。その現実と課題について説明する。
【最後に】
経頭蓋集束超音波の動向を鑑みると、それは定位機能外科学の動向にもつながっていくものと考える。本講演では局所的温熱療法としての経頭蓋集束超音波、その臨床研究の成果と動向、そして未来について示したい。

シンポジウム４

9月1日(土)　14:00〜15:30　第1会場

切除不能難治癌に対する集束超音波(HIFU)治療と音響力学的治療(SDT)

○祖父尼 淳[1)]，村垣 善浩[2)]，佐野 隆友[1)]，藤田 充[1)]，朝井 靖二[1)]，伊関 洋[2)]，正宗 賢[2)]，岡本 淳[2)]，小西 良幸[2)]，堀瀬 友貴[2)]，生田 聡子[2)]，岸本 眞治[2)]，泉 美喜雄[2)]，吉澤 晋[3)]，梅村 晋一郎[3)]，糸井 隆夫[1)]

[1)]東京医科大学　臨床医学系消化器内科学分野，[2)]東京女子医科大学　先端生命医科学研究所　先端工学外科学分野，[3)]東北大学　大学院　医工学研究科

High intensity focused ultrasound (HIFU) therapy and sonodynamic therapy (SDT) for unresectable intractable cancer

○Atsushi SOFUNI[1)]

[1)]Tokyo Medical University, Dept. of Gastroenterology and Hepatology,
[2)]Tokyo Woman Medical University, Faculty Of Advanced Techno-Surgery,
[3)]Tohoku University, Graduate School Of Biomedical Engineering

切除不能難治癌の治療法として抗腫瘍効果および症状緩和効果を目的とした低侵襲治療法として注目されているのが，強力集束超音波（High Intensity Focused Ultrasound；HIFU）療法である．当科では2008年より倫理委員会の承認を受け，切除不能膵癌に対してHIFU治療を行っており，非無作為抽出，非連続登録前向き単施設研究にて，切除不能膵癌90例に対し，全身化学療法に加えた局所療法としてHIFU治療を行い，その抗腫瘍効果と疼痛緩和効果の有用性について検討してきた．これらの結果をもとに，我々は抗腫瘍効果を増強させ，これまでのHIFU治療のリスクであった治療部位近傍の正常組織への影響を低減する目的で音響力学的療法(sonodynamic therapy：SDT)の開発を行った．SDTは癌細胞に取り込ませた音響感受性物質に体外から超音波を照射し，その相互作用として発生する殺細胞効果によって癌を治療する方法である．我々は，非無作為抽出，連続登録前向きの探索的臨床研究にて，2017年５月より切除不能難治癌と診断され，従来の局所治療法が適応とならないか奏効しなかった患者に対しSDTを行い，その安全性と臨床的認容性について検討した．倫理委員会の承認を受け，日本医療研究開発機構(AMED)の研究助成を得ておこなわれた．症例はすべてStage IVの切除不能難治癌12例で，内訳は膵癌11例，肝内胆肝癌１例であった．試験薬はエピルビシン塩酸塩内包ミセルNC-6300(提供：興和株式会社)を用い，HIFU 装置は新規に開発したMS-2（株式会社日立製作所，株式会社デンソー，東北大学，東京女子医科大学らによる合同作製器．提供：東京女子医科大学)を使用した．術中及び術後１週間，１ヶ月間におけるSDTの安全性及び治療効果を検討した．本シンポジウムでは，切除不能膵癌に対するHIFU治療と新規開発SDTにおける臨床試験の結果を報告する．