

小動物臨床における光線力学療法に関する研究



●プロジェクトメンバー

農学部共同獣医学科獣医外科
准教授 大崎智弘 (グループリーダー)

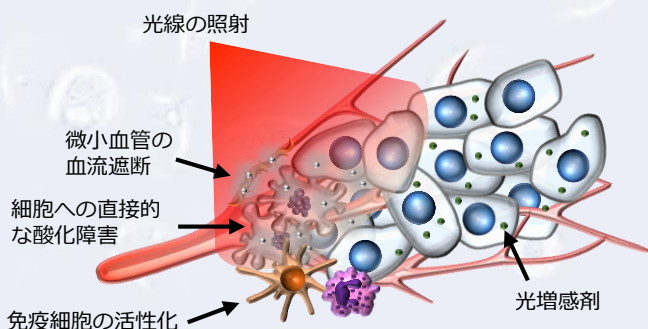
岐阜大学鳥取大学大学院共同獣医学研究科
大学院生 林 思尧

農学部共同獣医学科獣医外科
学部学生 上田真那

研究概要

腫瘍集積性のある光増感剤を用いた光線力学療法の開発と臨床応用

メカニズム



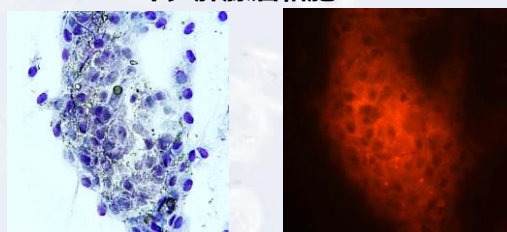
光線力学療法 (Photodynamic therapy : PDT) とは、腫瘍細胞に集積する特性を持つ光増感剤 (Photosensitizer : PS) を投与した一定時間後に、PS の集積した腫瘍組織に特定波長の光線を照射すると、腫瘍細胞内で活性酸素が産生されて腫瘍細胞を直接的かつ選択的に破壊します。また、腫瘍内の新生血管の血流が遮断されることで、間接的に腫瘍細胞を破壊します。さらに、破壊された腫瘍細胞による免疫学的応答が抗腫瘍効果に関与していると考えられています。

1. 5-アミノレブリン酸を用いたPDTの抗腫瘍効果の解明 (1)

本研究では、PSの前駆物質である5-アミノレブリン酸 (5-ALA) を用いたPDTの小動物腫瘍に対する抗腫瘍効果を *in vitro* ならびに臨床例で検討しました。

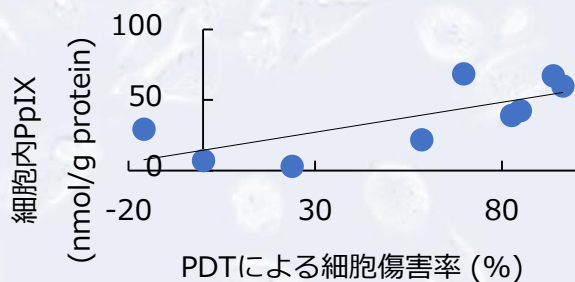
5-ALAは、スクシニル CoA とグリシンからなるポルフィリン合成経路の最初の間体です。5-ALA を生体内に過剰投与すると、5-ALAの代謝酵素の活性の違いにより、PSであるプロトポルフィリンIX (PpIX) が、腫瘍細胞内に選択的に過剰に蓄積します。

イヌ肺腺癌細胞



(ディフ・クイック染色) (PpIX蛍光画像)

In vitro 研究



15種類のイヌ腫瘍初代培養細胞における5-ALAの取り込み・代謝ならびに5-ALA-PDTの抗腫瘍効果に関して解析を行いました。癌腫において、PpIXをヘムに変換するフェロケターゼのmRNAの発現レベルと細胞内PpIX濃度との間に負の相関が、細胞内PpIX濃度と5-ALA-PDTの細胞傷害率との間に正の相関が認められました。これらのことから、イヌの腫瘍細胞に対する5-ALA-PDTの抗腫瘍効果に関するメカニズムの一部を解明しました。

臨床試験



(イヌ皮膚組織球腫) (PpIXの蛍光を確認)

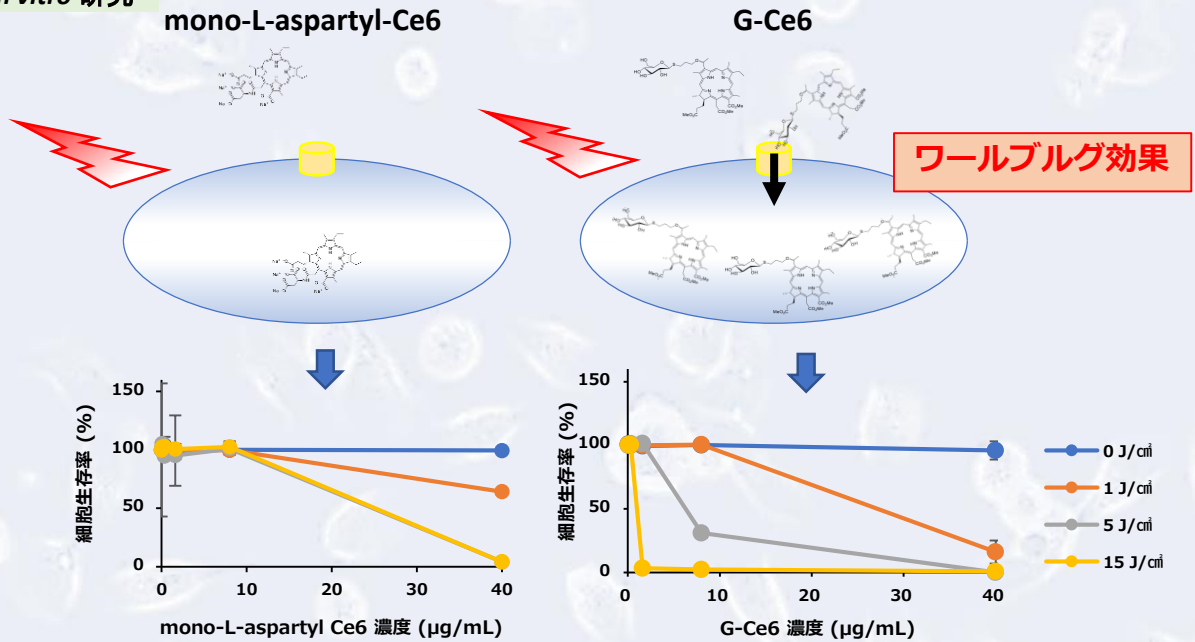
(PDT)

(PDT治療後)

2. 新規光感受性物質を用いたPDTの開発 (2)

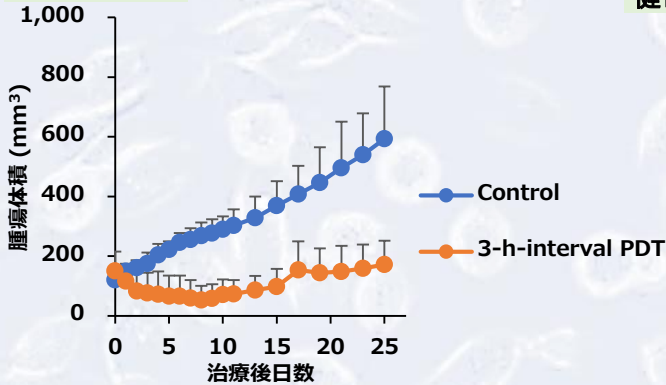
本研究では、腫瘍細胞のワールブルグ効果（腫瘍細胞が糖を多く取り込む性質）を利用したG-Ce6を新規に開発しました。

In vitro 研究

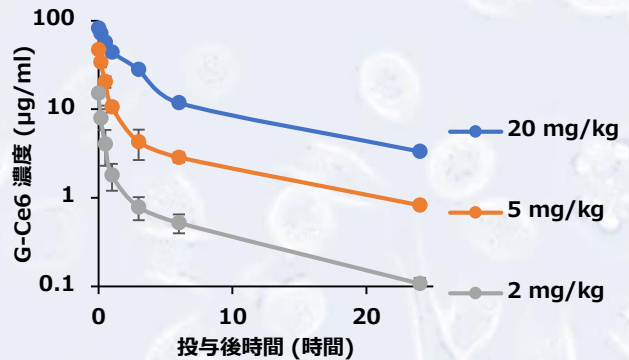


In vitro実験において、市販の第2世代のPS (mono-L-asparthyl-Ce6) を用いたPDTに比べて、G-Ce6を用いたPDTの方が抗腫瘍効果が高いことが分かりました。

In vivo 研究



健常犬血中薬物動態解析



In vivo実験においても、G-Ce6を用いたPDTの高い抗腫瘍効果が認められました。健常犬におけるG-Ce6の血中薬物動態を解析したところ、G-Ce6の体外排泄が速いことが認められました。このことから、G-Ce6による日光過敏症といった副作用の軽減が期待されます。これらの研究結果をもとに臨床試験を実施して、腫瘍の縮小および消失が認められております。G-Ce6は、第3世代の光感受性物質として大いに期待されます。今後は、より腫瘍集積性があり、かつ抗腫瘍効果の高いPSを開発していく予定です。

従来の治療法で対応が難しかった小動物腫瘍に対して、PDTは新たな治療法の選択肢の一つになる可能性があります。さらに、これらの研究における小動物臨床の治療成績は、橋渡し研究としてヒト医療へ還元されていく役割も担っております。

- (1) Osaki T, Yokoe I, Sunden Y, Ota U, Ichikawa T, Imazato H, Ishii T, Takahashi K, Ishizuka M, Tanaka T, Li L, Yamashita M, Murahata Y, Tsuka T, Azuma K, Ito N, Imagawa T, Okamoto Y. Efficacy of 5-Aminolevulinic Acid in Photodynamic Detection and Photodynamic Therapy in Veterinary Medicine. *Cancers (Basel)*. 2019 Apr 7;11(4). pii: E495. doi: 10.3390/cancers11040495.
- (2) Osaki T, Hibino S, Yokoe I, Yamaguchi H, Nomoto A, Yano S, Mikata Y, Tanaka M, Kataoka H, Okamoto Y. A Basic Study of Photodynamic Therapy with Glucose-Conjugated Chlorin e6 Using Mammary Carcinoma Xenografts. *Cancers (Basel)*. 2019 May 8;11(5). pii: E636. doi: 10.3390/cancers11050636.