

## 新規超高感度光線力学的診断法における光感受性物質の開発 Development of Photosensitizer for Cancer Super-selective Photodynamic Diagnosis

H31助自57

代表研究者 田 中 守 名古屋市立大学 大学院医学研究科消化器・代謝内科学 助教  
*Mamoru Tanaka* *assistant professor, Department of Gastroenterology and Metabolism,  
Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences*

共同研究者 野 元 昭 宏 大阪府立大学 大学院工学研究科 有機合成化学 准教授  
*Akihiro Nomoto* *associate professor, Department of Applied Chemistry,  
Graduate School of Engineering, Osaka Prefecture University*

Photodynamic therapy (PDT) is a cancer therapy which selectively destroys cancer cells by inducing reactive oxygen species (ROS) with irradiation the specific wavelength light to the cancer cells in which photosensitizer (PS) selectively accumulates. The development of PDT is expected because PDT is a non-invasive local treatment of cancer. Talaporfin sodium (TS), the 2nd generation photosensitizer in Japan, is known to be weak for cancer cells selectivity, so the development of the next generation PDT with excellent PS has been expected.

In this new project, we would like to develop a cancer cell super-selective next generation PDT by using sugar-conjugated PS. The new PDT is expected to have an excellent antitumor effects with short shading period.

Under blue excitation illumination, the accumulated PS in cancer cells emits red fluorescence, and this high sensitive diagnosis using fluorescence is known as Photodynamic diagnosis (PDD). Next generation super-sensitive PDD is expected to diagnose very early stage cancers in atrophic gastritis, Barrett's esophagus and inflammatory bowel diseases. It can also be utilized for diagnosis of very small peritoneal dissemination nests by a laparoscope and small tumor lesions by a capsular endoscope.

Originality of this research is incorporation of sugar moiety into PS. We focused on the Warburg effect, the phenomenon where cancer cells take up higher levels of glucose than normal cells, and which is now utilized in PET-CT. The PDT with glucose conjugated PS (glucose conjugated chlorin: G-chlorin) showed very high selectivity and specificity for cancer cells and showed 20-50 times stronger anti-tumor effects compared with TS-PDT.

This research leads to exploitation of next generative endoscope based on original illumination technology. In modern medical appliances, the LASER system is indispensable and will create potentially large demand.

### 研究目的

高齢化社会を迎える本邦において、癌の低侵襲性治療である光線力学療法 (Photodynamic

therapy : PDT) が高い注目を集めている。PDT は光感受性物質 (PS) を投与し、がん組織に集積後、特定波長の光線 (多くは組織深達性に優れる長波長の赤色レーザー光線) を照射し、

一重項酸素などの活性酸素の発生により癌細胞を破壊する治療法で、周囲の正常組織に対するダメージが少ない究極の低侵襲性の癌治療法である。PSの集積した癌組織に青色光線を照射すると赤色蛍光を発する。これを利用して癌の高感度蛍光診断を行うのが光線力学診断法 (Photodynamic Diagnosis : PDD) である。

癌細胞が高効率に糖を取り込む事象は Warburg 効果として知られ、高感度の癌診断が可能な PET-CT 検査に応用されている。我々は、オリゴ糖クロリンは蛍光発光にも優れることから、PDD で癌への薬剤取り込み、範囲診断を行った後、赤色光線照射による PDT を行う新規で理想的な光診断・療法の実現を目指す。しかし、薬剤排泄性がやや早すぎるため、この薬剤の最大の特徴である腫瘍選択性、集積性が十分に発揮されない可能性が危惧される。その優れた癌細胞選択性を最大限に発揮するために、Drug Delivery System (DDS) を応用することが、この薬剤の特徴を最大限に引き出す理想的な光診断・療法実現につながると思われる。

本研究は、DDS の応用等によりオリゴ糖クロリンをさらに進化させ、診断が困難な大きさ 5mm 以下の超早期癌の診断法の確立を目指すものである。

## 概 要

高齢化社会を迎える本邦において、癌の低侵襲性治療である光線力学療法 (Photodynamic therapy : PDT) が高い注目を集めている。PDT は光感受性物質 (PS) を投与し、がん組織に集積後、特定波長の光線 (多くは組織深達性に優れる長波長の赤色レーザー光線) を照射し、一重項酸素などの活性酸素の発生により癌細胞を破壊する治療法で、周囲の正常組織に対するダメージが少ない究極の低侵襲性の癌治療法である。癌種を選ばず幅広い癌に有効であることも特徴である。高齢者の癌が増加する

中で、PDT は身体への負荷が少なく、副作用も少なくかつ安価であるため、近年、国内外で熾烈な開発競争が繰り広げられている。PS の集積した癌組織に青色光線を照射すると赤色蛍光を発する。これを利用して癌の高感度蛍光診断を行うのが光線力学診断法 (Photodynamic Diagnosis : PDD) である。我々が班員として携わった厚労省班研究医師主導治験の結果、第 2 世代の Talaporfin sodium (TS) による PDT が化学放射線療法後再発食道癌に 2015 年に保険適用となった。しかし TS の腫瘍選択性、集積性は不十分で、優れた PS の開発が望まれる。

癌細胞が高効率に糖を取り込む事象は Warburg 効果として知られ、高感度の癌診断が可能な PET-CT 検査に応用されている。我々は、PS の側鎖の修飾とともにさまざまな糖 (グルコース、ガラクトース、マンノース、オリゴ糖など) を連結した光感受性薬剤につき開発研究を重ねてきた。初代グルコース連結クロリン (G-クロリン) PDT は癌のみならず PET が集積する消化管間質から発生する GIST にも、優れた殺細胞効果を示すことを報告した (Mol Cancer Ther, 2014)。また G-クロリンは Calreticulin, HMGB1 などの DAMPs の誘導を介して、抗腫瘍免疫を活性化しいわゆる immunogenic cell death を誘導することを見いだした (Oncotarget, 2016)。癌間質の腫瘍会合性マクロファージ (TAM) の細胞表面にはマンノース受容体が発現しており、これをターゲットにしたマンノースクロリン PDT は癌細胞とともに TAM を攻撃し、G-クロリンを上回る抗腫瘍効果を示した (Mol Cancer Ther, 2015)。臨床応用を目指し水溶性を向上させたオリゴ糖クロリン PDT は、膵癌腹膜播種モデルにおけるすぐれた PDT 効果とともに (Mol Cancer Ther, 2017)、優れた PDD 効果を示した (Oncotarget, 2016)。オリゴ糖クロリンは蛍光発光にも優れることから、PDD で癌への薬

剤取り込み、範囲診断を行った後、赤色光線照射によるPDTを行う新規で理想的な光診断・療法の実現を目指す。しかし、14C標識薬剤を用いた体内薬剤動態試験で、オリゴ糖クロリンはきわめて早い速度で胆汁中に排泄されることが判明している。薬剤排泄性がやや早すぎるため、この薬剤の最大の特徴である腫瘍選択性、集積性が十分に発揮されない可能性が危惧される。その優れた癌細胞選択性を最大限に発揮するために、Drug Delivery System (DDS) を応用することが、この薬剤の特徴を最大限に引き出す理想的な光診断・療法実現につながると考え、すでにミセルへの内包によるナノ製剤の可能性を検討開始し、薬剤内包が可能であることを予備的データとして得ている。

本研究は、DDSの応用等によりオリゴ糖クロリンをさらに進化させ、診断が困難な大きさ5mm以下の超早期癌の診断法の確立を目指すものである。

SC-N003HPによるPDTおよびPDDの臨床応用をめざし、光感受性物質クロリンe6にグルコースを結合したSC-N003HPの前臨床試験をおこなった。すなわち、SC-N003HPの高純度かつ大量合成法の確立、薬剤の細胞内取り込み機序、PDTによる細胞死誘導のメカニズムなどの薬効薬理効果の解明、前臨床試験としては最もエビデンスレベルが高いとされているイヌ自然発症腫瘍症例におけるSC-N003HPを用いたPDT、PDD効果の検討、PDDのマウス腹膜播種モデルでの薬効薬理試験、光線照射条件の最適化、さらに優れた腫瘍選択的集積を目的としたミセル化SC-N003HPの効果、外部委託によるSC-N003HPのラットでの毒性試験を施行した。

－以下割愛－