

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

癌の臨床 (1995.10) 41巻12号:1541~1547.

低分子量腫瘍組織集積性誘導体を用いた肺癌に対する新しい診断,治療法の開発

中島 進、阪田 功、竹村 健

肺癌における新しいアプローチ

低分子量腫瘍組織集積性誘導体を用いた肺癌に
対する新しい診断, 治療法の開発中島 進*¹ 阪田 功*² 竹村 健*³

New Tumor Diagnosis and Treatment for Lung Cancer Using by Low Molecular Tumor Localizing Agents : Nakajima, S.*¹, Sakata, I.*² and Takemura, T.*³ (*¹Division of Surgical Operation, Asahikawa Med. College, *²Toyo Hakka, *³Research Inst. of Electronic Science)

Noting tumor localizing activity of porphyrins, we have synthesized about 750 types of porphyrin derivatives and evaluated the association between their chemical structure and tumor tissue affinity. Recently, we developed new drugs for diagnosis and treatment of cancer and tested their possibility for clinical application. In this paper, we introduce the following new methods for lung cancer : ① Tumor scintigraphic agent, ^{99m}Tc-ATN-10. ② Tumor imaging agent for MRI, ATN-4T. ③ Tumor fluorescent diagnosis and PDT agent, ATX-S10. ④ Tumor ultrasonic sensitizer, ATX-70. ⑤ Tumor localizing radiosensitizer KADTF. We expect that these new agents attribute the improvement of life in lung cancer patients.

Key words : Tumor localizing agent, Porphyrin, Diagnosis and treatment for lung cancer

Jpn. J. Cancer Clin., 41(12) : 1541~1547, 1995.

はじめに

急増している肺癌の治療成績は早期の症例を除きまだ満足すべき状態にない。筆者は、自らの呼吸器外科医としての臨床経験から肺癌の治療成績を大幅に向上させるためには新しい診断, 治療手段の開発の必要性を感じ、15年程前からポルフィリンの腫瘍組織集積性に着目し基礎研究を行ってきた。最近になり、ポルフィリンの腫瘍組織集積性のメカニズムが判明し、この方面の研究は急速な展開をみせている。本文では肺癌の診断, 治療に関し現在進めているわれわれのプロジェクトを紹介したい。

1. ポルフィリンは何故に腫瘍組織に
集積するか?

ポルフィリンは色素や葉緑素の基本骨格であり、動植物の生命の維持にはならない重要

な物質である。このポルフィリンが何故に癌組織に集積するのか謎であったが最近のわれわれの研究によりほぼ全容が明らかにされてきた¹⁻³⁾。ポルフィリンの腫瘍組織集積性は図1のようにまとめられる。すなわちポルフィリンは、分子量1,000と小さいながら水にも油にも溶ける両親媒性を有している(stacking現象)。また、豊富な π 電子を有するために血清蛋白に強い親和性をしめす。この性質のため、水に溶けながらも脂質蛋白、とくにLDL, トランスフェリン, HSAなどに容易に結合するほかの物質にはみられない性質をしめす。一方、癌組織は旺盛な増殖を維持するためにLDL, トランスフェリン活性が昂進しており、脂質蛋白とともにポルフィリンを積極的に細胞内に取り込む。また、通常腫瘍血管においては透過性が亢進しておりポルフィリンが結合している高分子の蛋白を癌組織内に受け入れる。こうしたことから、ポルフィリンが結合した脂質蛋白は癌細胞、組織内の正常組織よりも多く蓄積するようになる。しかし、癌組織にはリンパ組織が未形成または欠如しており、ポルフィリンが結合している脂質蛋白を

*1 旭川医科大学附属病院手術部

*2 東洋薄荷

*3 北海道大学電子科学研究所

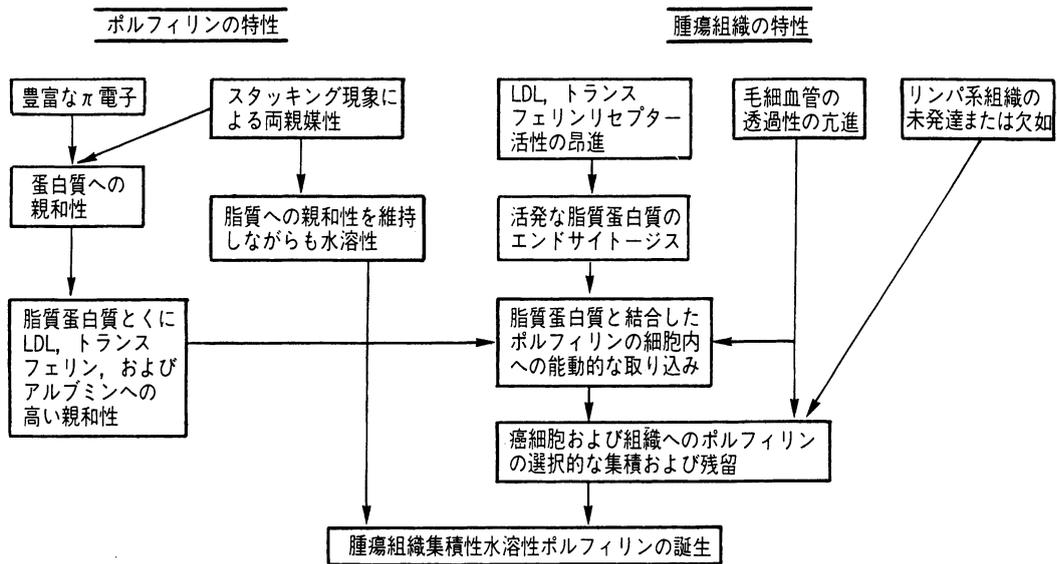


図1 ポルフィリン誘導体の腫瘍組織集積性のメカニズム

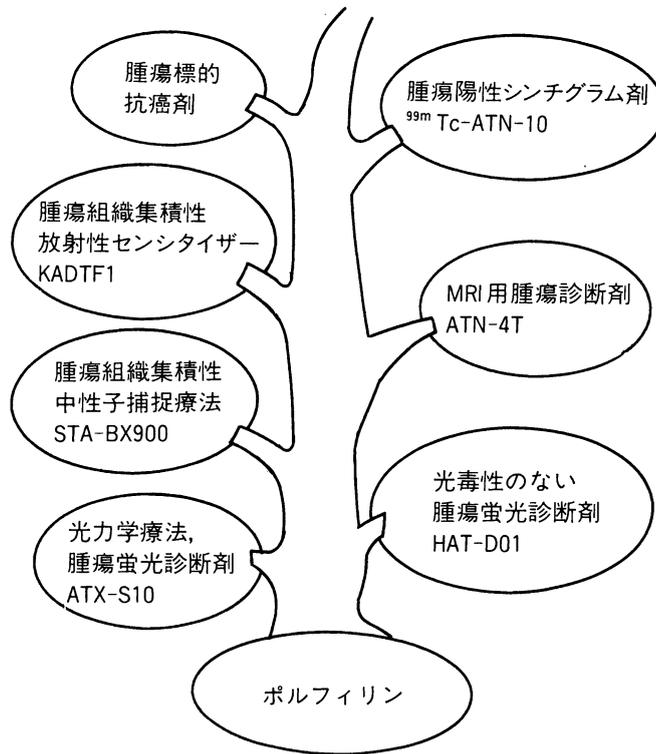


図2 ポルフィリンを用いた新しい腫瘍診断, 治療剤

容易に排出できず, さらに正常組織との格差が広がる。このようにポルフィリンの腫瘍組織集積性にはポルフィリン特有の物理化学的特性と癌組織の重大な機能, 構造欠陥が関与している事が判明した。

2. 肺癌の新しい診断, 治療法開発のプロジェクト

現在までに約 750 種のポルフィリン誘導体が合

成され, 図2にしめすようなポルフィリンを用いた診断, 治療剤が選別され, 臨床応用のための準備がなされている。図3に主な誘導体の化学構造をしめす。

以下, 具体例を紹介する。

1) 肺癌の画像診断剤

a) 腫瘍陽性シンチグラム剤 ^{99m}Tc-ATN-10⁴⁾

図4にしめすように, 胸部に移植されたコロン

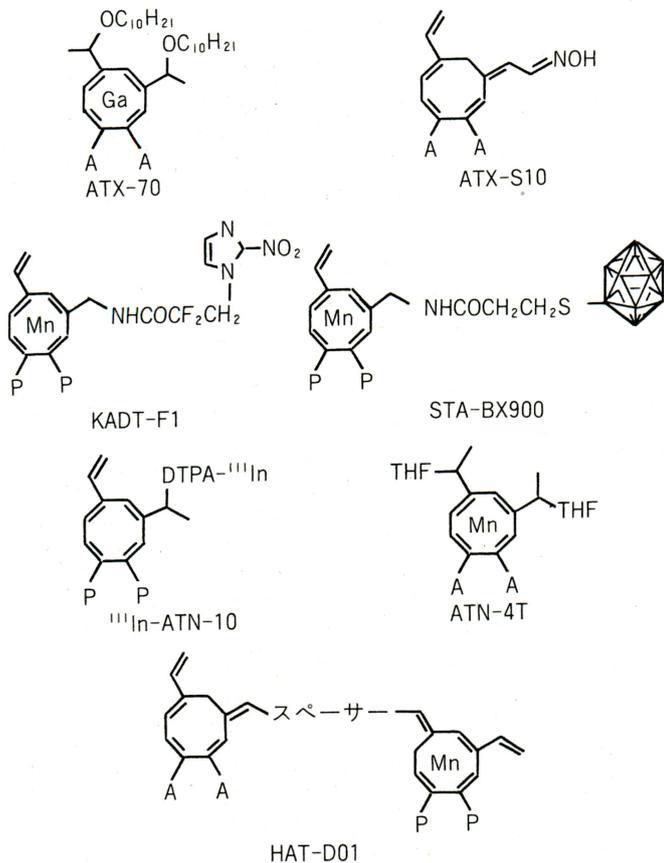


図3 各誘導体の化学構造

26 腫瘍を明瞭に描出する。原発巣、リンパ節転移の発見、化学、放射線療法などの効果判定などに威力を発揮する事が期待される。また、図5に示すように、現在臨床に用いられている腫瘍シンチグラム剤よりも本剤は腫瘍内取り込みが多いことが明らかにされている。

b) MRI 用腫瘍造影剤 ATN-4 T⁵⁾

3 価のマンガンポルフィリンは① 著明な T_1 時間短縮能を有する事、② 三重項寿命が短くなり光感受性を失う事、③ 腫瘍組織選択性を保つ性質を有する事が判明した。図6 (左) は投与前、図6 (右) の左は ATN-4 T を担癌マウスに 0.1 mM 静注し、図6 下の (右) は同じモル濃度の Gd-DTPA を静注し 90 分後に撮影した画像であるが、ATN-4 T と Gd-DTPA は異なる性質を示し、ATN-4 T の優れた腫瘍描出能が証明された。肺癌の画像診断の精度の向上に寄与する事が期待される。

c) 腫瘍蛍光診断剤 ATX-S 10⁶⁾

ポルフィリンの臨床応用は photodynamic

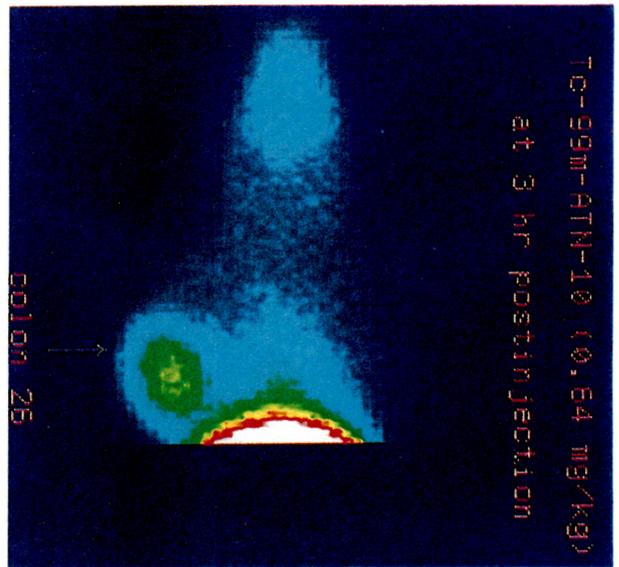


図4 腫瘍シンチグラム剤 ^{99m}Tc -ATN-10 の腫瘍画像 (Colon 26 腫瘍)

therapy (PDT) に用いられたのが最初であり、わが国でも東京医大の早田、加藤教授^{7,8)}により、フォトリンIIとエキシマダイレーザーを用いて世界に先駆けて早期肺癌を対象とした治療が行われた。その結果 83 % の完全寛解を示す事が報告されている。フォトリンIIは日本レダリーから厚生省の許可のもとに発売され、肺癌の治療に一層の威力を発揮する事が期待されている。ATX-S 10 は次世代のフォトセンシタイザーとして開発された誘導体で 670 nm に吸収を有し、自家蛍光の影響が少ない 675~680 nm の強い蛍光を発生させる注目すべき誘導体である。図7 はわれわれが、現在開発中の高感度腫瘍蛍光診断装置で観察した腫瘍における ATX-S 10 の蛍光画像である。図7 上の写真は通常の腫瘍組織 (CDF 1 マウス移植コロロン 26) の写真であり、図7 下の写真 (左) は ATX-S 10 の非投与例、図7 下の写真 (右) は 25 mg/kg 投与例の蛍光写真である。非投与例ではもちろん蛍光は発生していないが、投与例の腫瘍蛍光画像は通常の写真に比較して、腫瘍内部の微細構造がより鮮明になっており、肺癌の内視鏡診断や術中診断への応用が期待される。

d) 光感受性のない腫瘍蛍光診断剤 HAT-D 01⁹⁾

腫瘍蛍光診断のみを目的とした光感受性のない腫瘍蛍光剤が北大電子研の竹村教授の理論のもと

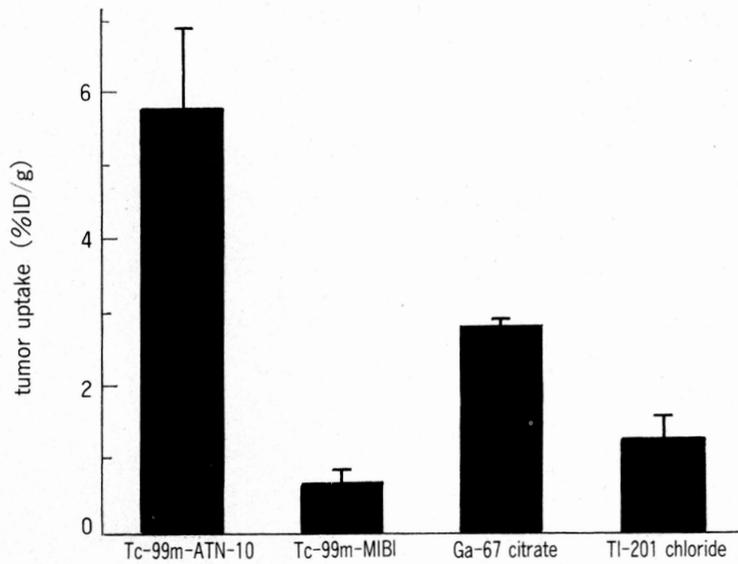


図5 各種腫瘍のシンチ剤の腫瘍取り込み率 (Lewis 肺癌)

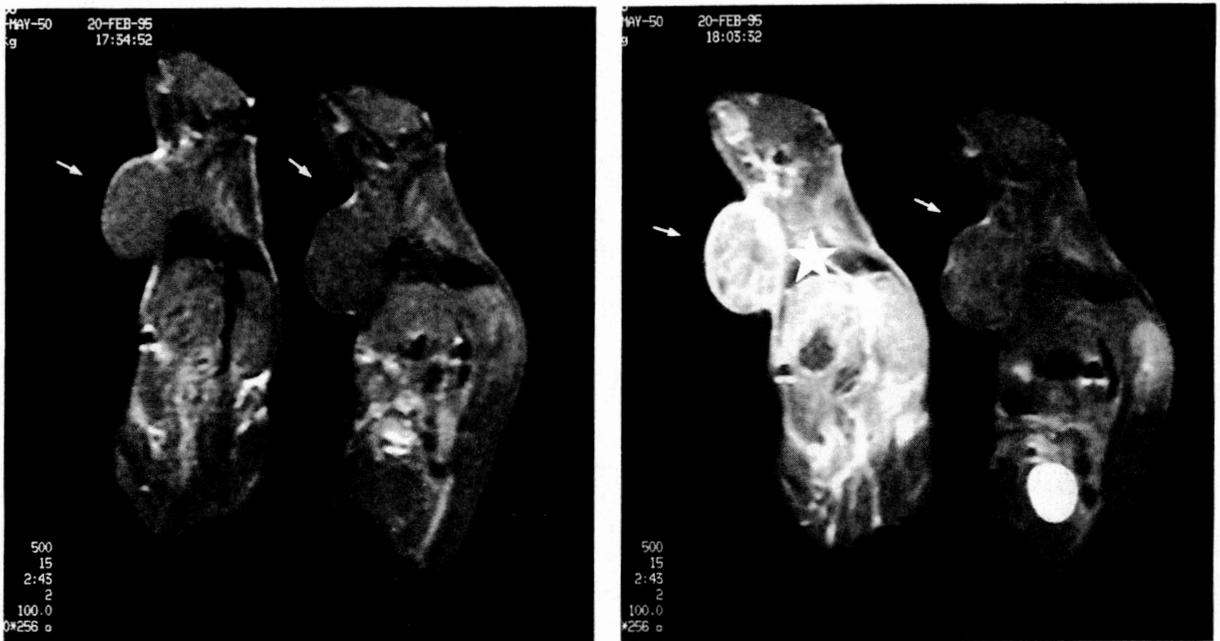


図6 ATN-4T, Gd-DTPA のMRI 腫瘍イメージング

左の写真は非投与例、右の写真(左)はATN-4T (0.1 M/kg)、右の写真(右)はGd-DTPA (0.2 M/kg) 投与例のMRI画像、矢印は腫瘍部を示す。

づき開発された。本剤はMn-ポルフィトクロリンをスペーサー meta-phenylene で結合させた二量体である。現在ATX-S 10との比較実験が行われている。

2) 肺癌の治療剤

a) 次世代フォトセンシタイザー ATX-S 10
 フォトリンII (P II)に代わる腫瘍組織集積性
 フォトセンシタイザーとしてATX-S 10が合成

された。本剤は吸収波長が670 nmと長波長でしかも吸収効率が(P II)の3倍以上を有し、腫瘍内濃度のピークが投与後2~3時間で24時間以内に体内からクリアランスされる改良されたものである。

図8は、CDF₁ マウス移植腫瘍にたいして、ATX-S 10を25 mg/kg 静注し、アルゴンレーザー(670 nm, 120 mW, 180 joule)照射後の腫瘍部

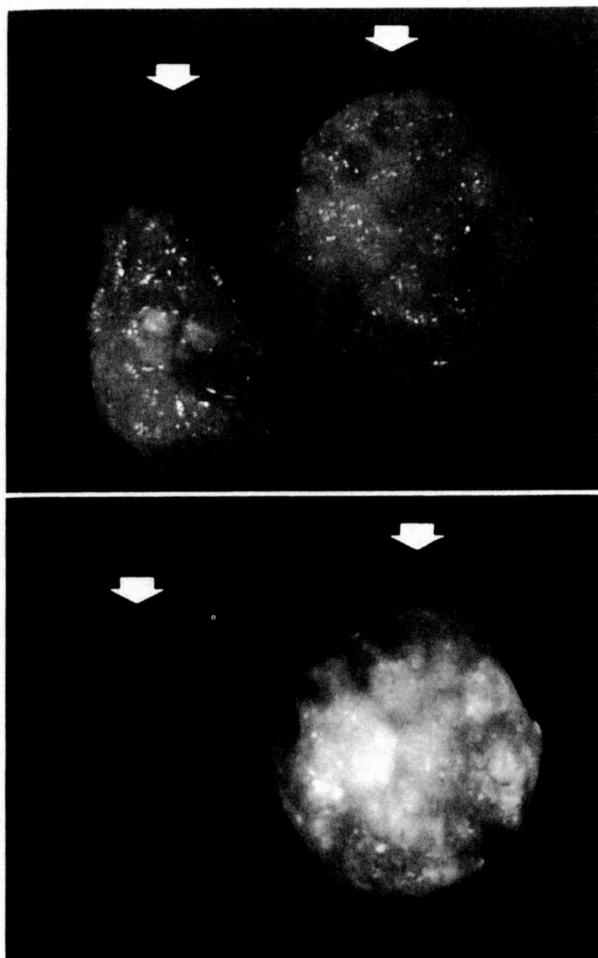


図7 高感度蛍光画像診断装置によるATX-S 10の腫瘍内分布

上の写真はATX-S 10 (-)の通常写真

下の写真(左)はATX-S 10(-), 下の写真(右)はATX-S 10 (+)の蛍光写真 colon 26 腫瘍, ATX-S 10 (25 mg/kg).

の摘出標本で左がレーザー照射のみ, 右がATX-S 10 静注3時間後にレーザーを照射した例を示すが著しい腫瘍破壊効果を示す. 現在ATX-S 10用のパルス半導体レーザーが開発され, 価格的にも使いやすい環境がととのってきた. また, 東京船員病院の橋本, 鳥取大学獣医の南氏などによりATX-S 10とエキシマダイレーザーを用いて腫瘍内にファイバーにより光を誘導するInterstitial PDTが開発され, 1本のファイバーで径2cmの腫瘍破壊を起こす事に成功しており, 注目されている.

手術不能例, メソテリオーマ, 胸腔鏡下における選択的癌局所制御に応用が期待されている.

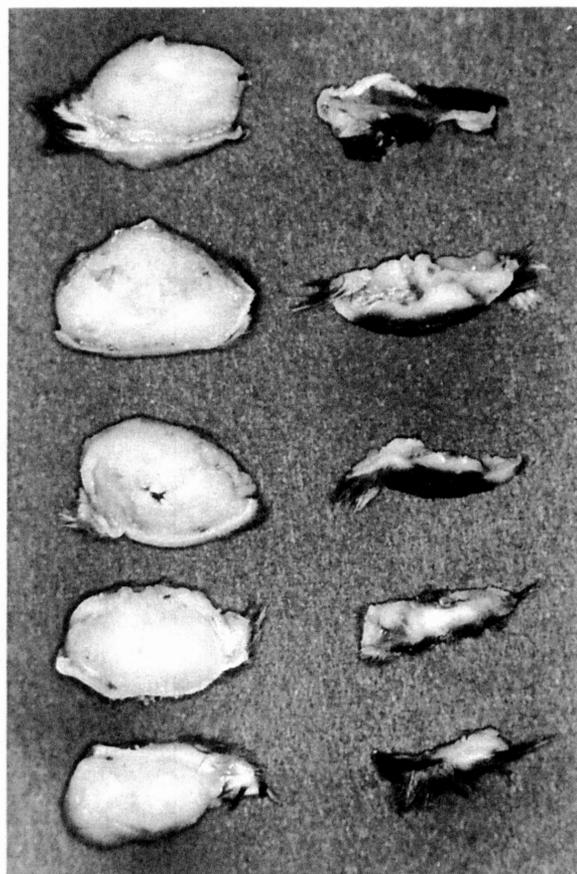


図8 ATX-S 10の光化学治療効果

写真(左)はレーザー(アルゴンレーザー, 180 joule, 670 nm)単独照射, 写真(右)はATX-S 10 (25 mg/kg)投与後, レーザーを同じ条件で照射したもの.

b) 腫瘍組織集性影超音波センシタイザー ATX-70¹⁰⁾

光を用いたPDTよりも治療深達度が大きく, かつ, 生体を対象とする場合に収束性優れている超音波を利用した音響化学療法が東邦大の西垣, 日立中央研究所の梅村氏により, 精力的に取り組まれている. この研究のなかでわれわれが開発した, GaポルフィリンであるATX-70が超音波に感受性があり, 癌組織破壊効果を有する事が明らかにされた. この事実はPDTで著名なD. Kessel氏によっても追試され確認された. 臨床応用への発展が期待されている¹¹⁾.

c) 中性子捕捉療法用ボロン-ポルフィリン化合物 STAB-BX 900

筑波大学脳神経外科の松村氏の要請により, 脳腫瘍を目的としたボロン-ポルフィリン化合物が合成, 検討されている. 原子炉を必要とするために一般的ではないが, 呼吸器領域においては放射

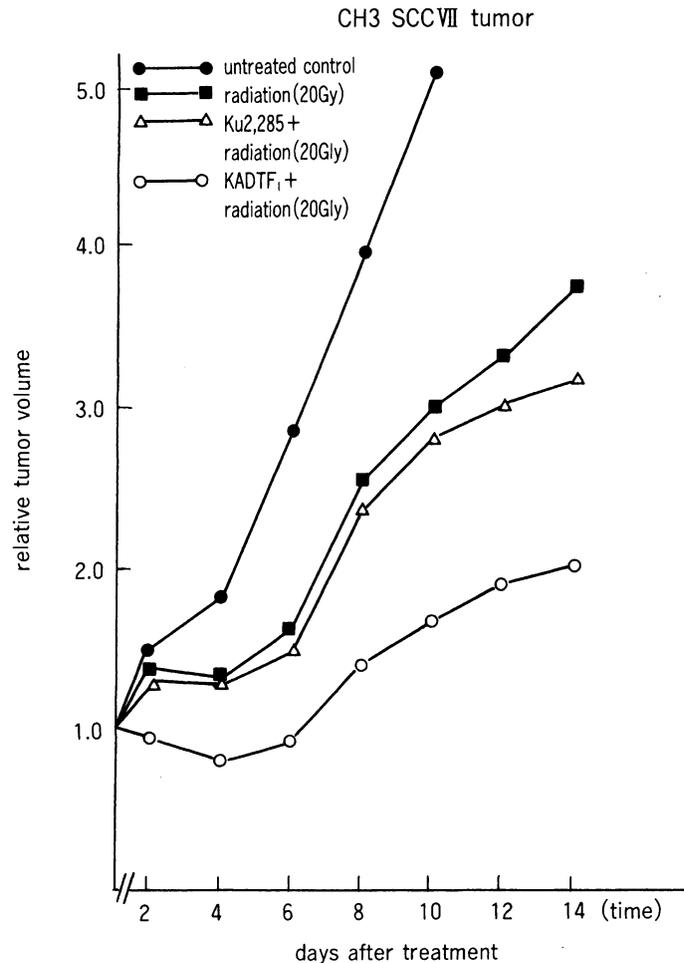


図9 KADTFの放射線治療効果

線に感受性のない悪性胸腺腫の治療などが将来適応になるかもしれない。

d) 腫瘍組織集積性放射線センシタイザー KADTF

悪性腫瘍に対する放射線効果を高めるために数十年来、2-ニトロイミダゾール誘導体を中心とした低酸素細胞放射線増感剤の基礎研究、臨床研究が行われてきた。しかし、世界の研究者の努力にもかかわらず、低い腫瘍内濃度、神経親和性による神経毒性のため、現在多くの研究室では新規開発を中断している状態にある。ポルフィリン誘導体は正常の脳、神経組織には親和性を持たないため、上述の欠点を補う可能性が存在する。われわれは、放射線センシタイザーの専門家である京都大学胸部疾患芝本助教授との共同研究として同氏が開発したKU 2280をMn-ポルフィリンの側鎖基に結合させた誘導体KADTFを合成した。図9はC3H SCC VII腫瘍を用いた治療効果をみた

ものである。KADTF 150 mg/kg 静注後のリアック 20 Gy 1回照射の効果は照射単独群に比較して、効果は著明であり、現在毒性テストを施行している。また、本剤は3価のMnポルフィリンを基本骨格に有するため、MRI造影剤とし、腫瘍診断剤としての効果も有する。肺癌の放射線治療効果をさらに向上させうる誘導体として期待されている。

e) 腫瘍組織指向性制癌剤

現在、分子量700程度までの制癌剤とポルフィリンとの化学結合が行われ、生物活性が調査されている。癌細胞、組織が飽食と排泄不全の重大欠陥を有し、ポルフィリンがその欠陥を攻撃できる事実が判明している今日、ポルフィリンを利用した制癌剤の開発がいそがれる。

まとめ

低分子量腫瘍組織集積性物質であるポルフィリ

ンを利用した肺癌の診断, 治療への応用の試みは早期肺癌を目的とした光化学治療が本年度から厚生省の許可のもとに本格的な臨床応用に入る。さらに本文でも紹介したように, 早期肺癌のみならず, 進行肺癌を目的としたポルフィリンの診断, 治療法への応用が相次いで企画されている。この方面の研究は日本が世界をリードする形となっており, 近い将来, 臨床成績でその真価が問われるものと思われる。

文 献

- 1) Nakajima S, Takemura T, Sakata I, et al : The tumor localizing properties of porphyrin derivatives. *J Photochem Photobiol B Biol* 7 : 189-198, 1982
- 2) Nakajima S, Sakata I, Takemura T, et al : Tumor localizing activity of porphyrin and its affinity to transferrin. *Cancer letter* 92 : 113-118, 1995
- 3) 中島 進, 阪田 功, 竹村 健 : ポルフィリン誘導体の腫瘍組織集積性のメカニズムとがん診断, 治療への応用。ポルフィリン・ヘムの生命科学 (ポルフィリン研究会編), 東京化学同人, 209-216, 1995
- 4) Nakajima S, Yamauchi H, Sakata I, et al : ¹¹¹In - labeled Mn-metalloporphyrin for tumor imaging. *Nucl Med Biol* 20 : 231-237, 1993
- 5) 中島 進, 阪田 功, 竹村 健・他 : MRI用腫瘍組織集積性 Mn [III] 金属ポルフィリン。オンコジア 26 : 242-244, 1993
- 6) Nakajima S, Sakata I, Takemura T, et al : Tumor localizing and photosensitization of photo-chlorin ATX-S10 (Spinelli P ed) *Photodynamic Therapy and Biomedical Lasers*, Elsevier Science Publisher, 531-534, 1992
- 7) Hayata Y, Kato H, Konaka C, et al : Hematoporphyrin Derivatives and Laser Photoradiation in the treatment of lung Cancer. *Chest* 81 : 269-277, 1982
- 8) Kato H, Cortese D, et al : Early detection of lung cancer by means of hematoporphyrin derivative fluorescence and laser photoradiation. *Clin Chest Med* 6 : 237-253, 1985
- 9) Takemura T, Nakajima S, Sakata I, et al : Tumor-localizing fluorescent diagnostic agents without photocytotoxicity. *Photochem Photobiol* 59 : 366-370, 1994
- 10) 中島 進, 林 秀雄, 阪田 功・他 : 低出力 YAG レーザー励起腫瘍集積性金属ポルフィリン誘導体開発と応用。日本レーザー医学会誌 10 : 225-228, 1989
- 11) Kessel D, Jeffers R, et al : Porphyrin induced enhancement of ultrasound cytotoxicity. *Int J Radia Biol* 66 : 221-228, 1994