

次世代がん治療を実現する「放射線力学療法」の基盤研究

研究代表者

高橋淳子 産業技術総合研究所 主任研究員

共同研究者

岩橋 均 岐阜大学応用生物科学部 教授

森 崇 岐阜大学応用生物科学部 教授



1. 研究の背景と達成目標

これまでに、「低分子有機化合物であるプロトポルフィリン IX (PpIX、 $C_{34}H_{34}N_4O_4$) が X 線照射による活性酸素の生成を増強することを、物理化学的な実験系を用いて明らかにしてきた。

PpIX は、血液中の赤血球の赤い色素ヘモグロビンを構成するヘム鉄の、鉄が配位しないプロトヘム状態の有機化合物である。ポルフィリン類化合物は特定波長の光に励起されて蛍光を生じ、それとともに活性酸素を生成する光応答性を有する事は良く知られている。またポルフィリン類化合物は、化合物自体または前駆体 (5-アミノレブリン酸(5-ALA)) を生体に投与すると、腫瘍細胞特異的に蓄積する性質を有する。この為、ポルフィリン類化合物を光増感剤として腫瘍の位置を特定し、活性酸素を生成させて腫瘍細胞を損傷させる、光線力学診断 (Photodynamic Diagnosis (PDD)) および光線力学療法 (Photodynamic Therapy (PDT)) と呼ばれるがん治療法が開発され、国内外で臨床利用されはじめている。そこで研究代表者らは、光の代わりに組織透過性の高い X 線・ γ 線を物理駆動力とし、アミノ酸の一種で生体に安全な低分子有機化合物である 5-ALA を放射線増感剤前駆体として放射線治療に利用する「放射線力学療法 (Radiodynamic Therapy (RDT))」を考案し、現在は医療応用を目指して開発研究を進めている。

PpIX が X 線照射により活性酸素を生成する現象は殆ど知られておらず、そのメカニズムは不明であることから、本課題では有機化合物の放射線応答について体系的な試験研究を行い、「放射線力学療法」の科学的基盤を強化することを目的とした。課題の達成目標は、①約 10000 種類の有機化合物を入手し、活性酸素生成、化学構造変化等を指標としたスクリーニングを実施し、②前項で選択された 20 種類の化合物について、がん細胞樹立株に対する放射線増感効果を調べ、効果の高い化合物を選択する。③前項で選択した 2 種類の化合物の放射線増感効果を、担癌動物を用いて検証することとした。

2. 主な研究成果と社会、学術へのインパクト

- ・低濃度 (数 μM) の有機化合物に対して低線量の X 線 (数 Gy) を照射した際の活性酸素生成を指標として、約 10000 種類の低分子有機化合物のスクリーニングを行ったところ、数パーセントの化合物が OH ラジカル、スーパーオキシド等の活性酸素生成能を有し、その一部の化学構造は類似していることが判明した。
- ・有機化合物によって、OH ラジカルとスーパーオキシドの両方、OH ラジカルのみ、スーパーオキシドのみを生成するという様に、生成する活性酸素の種類により、いくつかのタイプに分けられることが判明した。
- ・ヒト投与実績のある既存薬の中で、活性酸素生成能を有し放射線増感剤として機能する薬剤が見出された。

以上により、PpIX に限らず、生体に利用可能な濃度、治療レベルの線量で活性酸素を生成させる有機化合物の存在が確認され、その応答は有機化合物の化学構造に関係することが示された。これらの化合物は将来的に、陽子線や重粒子線等の限られた施設の高価な治療装置では無く、汎用的な放射線治療装置による治療が可能な「放射線力学療法」の放射線増感剤として用いられる可能性がある。放射線力学療法は治療効果を高め、これまで直らなかったがんを直し、さらに、将来的には現在よりも低線量の安全な放射線治療を可能とする。

3. 研究成果

1) 活性酸素生成能を指標とした X 線応答性のスクリーニング

約 10000 種類の有機化合物（東大創薬機構 コアライブラリー、平均分子量 320）について、活性酸素指示薬である Dihydroethidium (DHE、スーパーオキシドを検出)、Aminophenyl fluorescein (APF、OH ラジカルを検出)を用いて X 線応答性のスクリーニングを行った。5 μ M の化合物に 5 Gy の X 線を照射したところ、活性酸素生成能を有する数百種類の化合物が見い出された。これらは PpIX と同様に複数種類の活性酸素を生成する化合物だけでなく、いずれか一方の活性酸素を生成する化合物等もあった（図 1）。また、X 線応答性を示す化合物と類似構造の化合物の X 線応答性を調べたところ、化学構造の一部の基に依存して応答が変化した（図 2）。

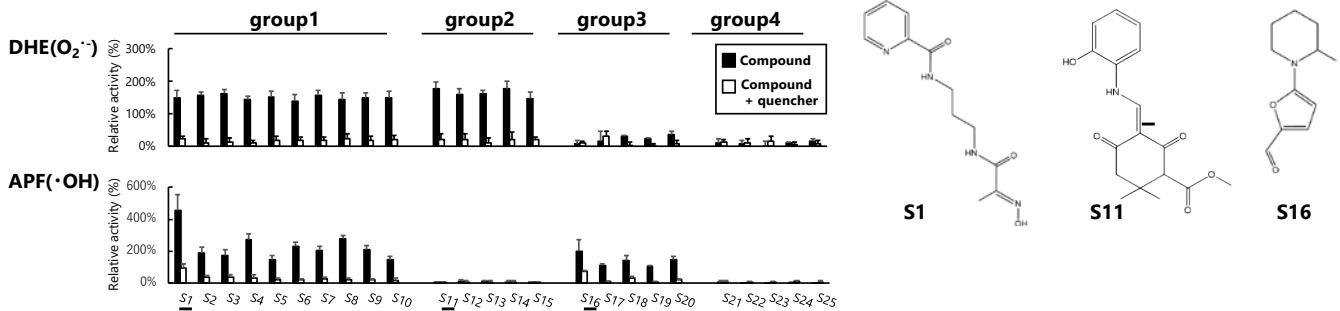


図 1. 生成する活性酸素の種類による群分け group1: DHE, APF の両方、group2: DHE のみ、group3: DHE のみ group4: いずれにも応答しないグループ。S1: group1, S11: group2, S16: group16 の化合物の一例。

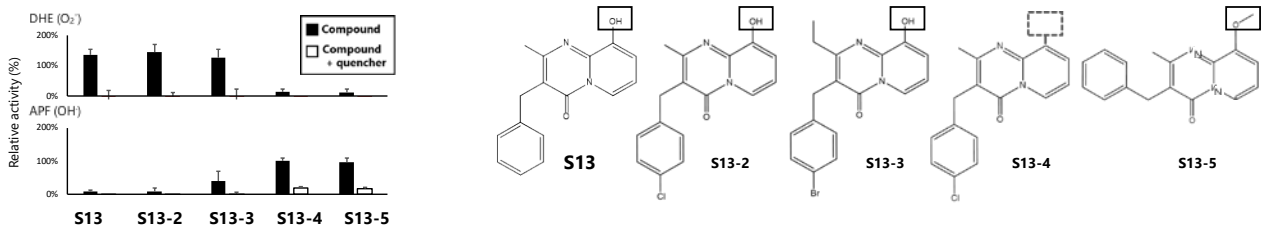


図 2. 類似構造化合物の X 線応答性の変化 S13 と類似の構造を有する化合物の DHE、APF の応答を調べたところ S13-2, S13-3 は同様の応答を示したが、S13-4, S13-5 は応答性が変化した。

2) X 線応答性を有する化合物の放射線増感の in vivo 評価

高い活性酸素生成能を示した化合物について、細胞を用いて放射線増感の評価を行ったところ、細胞損傷能を示す薬剤の一つとしてジスルフィラムが見い出された。そこで、結腸癌担癌モデルマウスに、X 線照射 10 分前にジスルフィラム 15mg/kg を投与し、合計 20Gy (2Gy/日、10 日間) の X 線照射を行った後、約 20 日間、腫瘍サイズの変化を観察した。その結果、ジスルフィラム投与し X 線を照射した群は X 線単照射群と比較し、腫瘍増殖の抑制がみられた。

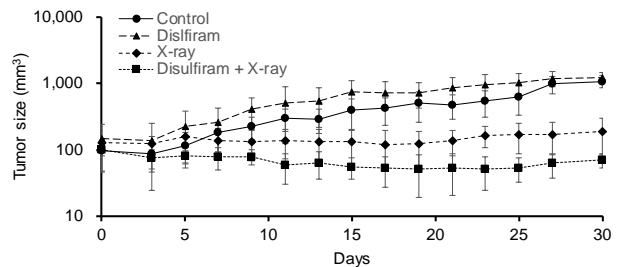


図 3. 結腸癌担癌モデルマウスを用いたジスルフィラムの放射線増感効果の検証

4. 今後の展開

放射線治療は、臓器の機能と形態を維持しながらの治療が可能であることを特徴とする医療技術である。しかしながら、十分高線量の照射が行えない場合や副作用の課題は残されており、放射線治療には未充足の医療ニーズ (unmet medical needs) が存在している。そこで今後は PpIX 前駆体である 5-ALA による放射線力学療法の実用化の推進に取り組む。またこれと共に、有機化合物の放射線応答現象の基礎研究を継続する。これにより、第二世代、第三世代の放射線力学療法の出現が期待される。

5. 発表実績 特許出願 1 件。