Hematoporphyrin 誘導体の腫瘍親和性に関する基礎的研究

(II) Hp-diacetate ならびに Hp-disilate の担癌ラットにおける体内動態

	森		久
	加	藤	哲
	阿	部	良
秋田大学泌尿器科教室	守	山	正
	佐	藤	一
	鈴	木	敏
	佐	藤	悦
			子

EXPERIMENTAL STUDIES ON TUMOR SPECIFICITY OF HEMATOPORPHYRIN DERIVATIVES

II. Kinetics of Hematoporphyrin Diacetate and Hematoporphyrin Disilate in Tumor Bearing Rats

Hisashi Mori, Tetsuro Kato, Ryoetsu Abe, Masatsugu Moriyama,

Kazunari Sato, Toshio Suzuki and Etsuko Sato

Department of Urology, Akita University School of Medicine

(Director. Prof. Seigi Tsuchida)

Kinetics of hematoporphyrin diacetate (Hp-diAc) and hematoporphyrin disilate (Hp-diSi), which were synthesized as single chemical compounds, were investigated in rats with subcutaneously transplanted AH-109A hepatocellular tumor. Hematoporphyrin derivative (Hp-D), a complex mixture of several porphyrins, was used as the control. The agents were given intravenously at a dose of 10 mg/kg; tissue specimens obtained at predetermined intervals were submitted to fluorescent microscopic observation and porphyrin concentration in the tissues was assessed with a fluorescent spectrophotometer.

Hp-diAc, Hp-diSi and Hp-D showed, in general, a trend of tissue distribution in the following order: (liver, spleen) tumor, kidney, lung > testis, muscle. Hp-diAc and Hp-D levels in these tissues gradually decreased, while Hp-diSi was retained for a longer period of time up to 96 hours after injection. Tumor surrounding muscle ratio of porphyrin concentration (T/M value) ranged from 2.7 to 7.5 for Hp-D and from 3.7 to 6.6 for Hp-diSi, indicating a high intratumorous accumulation of these two substances. On the other hand, T/M value of Hp-diAc remained at a low level ranging from 1.0 to 1.7.

The present study suggests the possible usefulness of Hp-diSi as a porphyrin with tumor affinity.

要旨: 塩酸ヘマトポルフィリンから単一化合物として誘導した hematoporphyrin diacetate (Hp-diAc) と hematoporphyrin disilate (Hp-diSi) の体内動態を、ポルフィリン混合体であるいわゆるヘマトポルフィリン誘導体 (Hp-D) と対比して観察した。実験モデルには、AH 109A 皮下腫瘍を移植したラットを用い、各物質を10mg/kg づつ静脈内投与して経時的に諸臓器のポルフィリンを定性的ならびに定量的に追跡した。

各物質の組織内濃度の全般的傾向は肝>脾>腫瘍、腎・肺>睪丸、腫瘍周囲筋の順であった。組織内濃度の経時変化は、Hp-D と Hp-diAc は全般的に漸減傾向をみせたのに対し、Hp-diSi は持続停滞する傾向が認められた。

腫瘍周囲筋に対する腫瘍組織内濃度比(T/M 比)をみると、Hp-D と Hp-diSi はそれぞれ7.5ならびに

6.6の値を投与後24～48時間にわたって示した。これに対して Hp-diAc の T/M 比は1.7～1.0と低値を示した。この結果は Hp-diSi の腫瘍親和性を示すものと考えられる。

結 言

Lipson ら¹⁾が開発したヘマトポルフィリン誘導体 (Hp-D) は腫瘍親和性を有することから、その臨床応用について広く研究がすすめられている物質である^{2)~5)}。しかし前報⁶⁾に述べた如く、Hp-D は数種の化合物の混合物であり、その中には未確認の化合物が含まれている。さらにその複雑な合成過程のため、Hp-D の組成が微妙に変化する欠点が指摘される。そこで著者らは、ヘマトポルフィリンから単一化合物を効率よく誘導することを目的として新しい合成法を考案し、これによって Hp-D のアルカリ処理前の主成分である hematoporphyrin diacetate (Hp-diAc) を合成した。同時に全く新しい誘導体である hematoporphyrin disilate (Hp-diSi) をも合成することができた。

前報では Hp-diAc と Hp-diSi の合成法と、これらの両物質の物理化学的性質を明らかにするとともに、培養癌細胞と腹水腫瘍細胞への取り込みを観察した。その結果、両物質はポルフィリン属に共通する物理化学的性質を有し、また腫瘍細胞親和性を有することを強く示唆する成績を得ることができた。しかし Hp-D, Hp-diAc ならびに Hp-diSi を比較するとこれら3者の腫瘍親和性に少なからず相違があることが示された。また、これら化合物を薬剤として生体に適用する場合には、各物質の体内動態を明らかにする必要がある。

そこで著者らは皮下固形腫瘍の実験動物モデルを対象とし、Hp-D, Hp-diAc ならびに Hp-diSi の生体内分布を形態的ならびに定量的に追跡した。

材料ならびに方法

1. 動物実験モデルと薬剤投与：日本クレハ CE2自由摂取下で飼育した呑竜ラット（雄性8～10週齢、平均体重200g）の腹部皮下に、腹水腫瘍として継代した AH 109A 腹水肝癌細胞^{107コ}を移植した。移植10日後に腫瘍径が1.5～2.0cm になった時点で、Hp-D, Hp-diAc ならびに Hp-diSi をそれぞれ10mg/kg づつ頸静脈に注入した。

2. 組織内分布の形態的観察：上述のように作製した担癌ラット24頭に Hp-D ならびに Hp-diSi をそれぞれ静注投与し、投与6, 12, 24ならびに48時間後に各群3頭づつ屠殺した。腫瘍、腫瘍周囲の筋、肝、脾、肺、腎、睪丸ならびに腸を摘出し、生理食塩水で洗浄

後ただちに TISSUE-TEK II で試料を包埋してドライアイスで凍結した。クリオスタットで各試料から凍結切片標本を作製し、V 肋起下の蛍光顕微鏡 (OLYMPUS VANOX) で標本を観察した。赤色蛍光を各物質の取り込み指標とし、その程度を強度(++)、中等度(+)、弱度(±)、陰性(－)の4段階に分類した。なお本実験では Hp-diAc は省略した。

3. 組織内取り込みの定量的分析：前述のように作成した担癌ラット115頭を3群に分け、Hp-D, Hp-diAc ならびに Hp-diSi をそれぞれ10mg/kg づつ静注投与した。0, 3, 6, 12, 24, 48, 72, 96時間後に、各群4～5頭のラットを心穿刺によって生理食塩水200mlを用いた脱血灌流で屠殺した。腫瘍、その周囲の筋、肝、脾、肺、腎ならびに睪丸を摘出し、各臓器から正確に1.0gの試料を採取した。但し、腫瘍では中心部壊死組織を除いた部分を試料とし、脾は1.0gに満たないため全量を試料として測定値は重量単位に換算した。

試料中の薬剤濃度測定は、抽出を Kessel ら⁷⁾また測定を Dougherty ら⁸⁾の方法に準じ、有機溶媒抽出物の蛍光強度によって算出した。すなわち試料(1)に生理食塩水(2)と1%EDTA-2Na (0.5)を加えてホモジナイズし、これに30%-trichloroacetic acid solution (4)を添加して除蛋白を施した。アムモニア滴下にて pH 7.0としてから、有機溶媒(クロロホルム：メチルアルコール, 9:1v/v) 40mlを加えて1時間攪拌し、これを遠心分離(3,000rpm, 10分)後、有機溶媒を減圧留去した残渣を測定試料とした。

上記の測定試料をメチルアルコールで溶解し、すみやかに蛍光分光光度計(日立650-10S)で蛍光強度を測定した。励起光は398nmとし、蛍光は Hp-D は624nm, Hp-diAc と Hp-diSi では626nmの最大蛍光スペクトルで測定した。この測定値を back ground (薬剤非投与ラットの各臓器から同様の処置で得た試料の蛍光強度)で補正し、別に求めた濃度蛍光標準曲線から各薬剤の濃度を算出した。

結 果

1. 形態的観察所見：腫瘍組織では周辺部に限局して赤色蛍光を散在性に認めた。Hp-D 群では投与12ならびに24時間後に強い蛍光をみたのに対し、Hp-diSi 群では蛍光はやや弱く、投与12時間以降になると次第に微弱となった。これに対して腫瘍周囲の筋組織には、

図1 Hp-D ならびに Hp-diSi 投与後におけるラット各組織の蛍光強度の顕微鏡観察所見
強度 (++) , 中橋度 (+) , 弱度 (±) , 陰性 (—)

表1 ラット組織内 Hp-D 濃度の測定結果

Time after injection (hr)	µg Hp-D/g tissue						
	Liver	Spleen	Tumor	Kidney	Lung	Testicle	Muscle
0	11.86±2.17	2.78±0.72	1.32±0.43	4.27±1.51	30.13±14.19	0.22±0.02	0.49±0.23
3	25.18±7.06	4.17±0.96	1.21±0.04	1.52±0.23	0.70± 0.26	0.25±0.03	0.28±0.03
6	9.22±3.95	2.62±0.12	1.60±0.26	1.68±0.37	1.14± 0.25	0.24±0.01	0.30±0.07
12	4.99±0.47	2.24±0.19	1.62±0.13	1.68±0.23	0.77± 0.15	0.24±0.07	0.26±0.08
24	4.15±0.66	1.90±0.11	1.47±0.15	1.50±0.07	0.76± 0.22	0.21±0.01	0.23±0.02
48	3.40±0.62	1.83±0.01	1.50±0.07	1.37±0.09	0.52± 0.13	0.21±0.04	0.20±0.02
72	2.86±0.20	1.74±0.04	1.08±0.05	1.23±0.09	0.40± 0.10	0.19±0.02	0.19±0.02
96	2.54±0.02	1.68±0.03	0.62±0.01	0.98±0.24	0.38± 0.03	0.18±0.02	0.18±0.02

Each rat received Hp-D i.v. (10mg/Kg)
Mean±S.D. Samples analysed (1 sample/rat)

表2 ラット組織内 Hp-diAc 濃度の測定結果

Time after injection (hr)	µg Hp-diacetate/g tissue						
	Liver	Spleen	Tumor	Kidney	Lung	Testicle	Muscle
0	37.87±26.08	25.66±11.0	1.66±0.54	21.42±5.20	30.61±4.45	0.87±0.07	1.65±0.42
3	42.09± 3.97	11.83± 1.34	1.52±0.25	1.80±0.43	2.73±1.22	0.74±0.01	0.87±0.28
6	29.66± 4.78	8.11± 0.44	1.20±0.45	1.76±0.63	2.05±0.38	0.74±0.02	0.79±0.06
12	24.71± 0.53	8.21± 1.03	0.83±0.09	1.36±0.29	1.35±0.41	0.66±0.03	0.71±0.04
24	23.99± 4.80	7.81± 0.71	0.82±0.05	1.34±0.12	0.89±0.09	0.69±0.04	0.69±0.02
48	21.20± 1.80	7.71± 1.05	0.79±0.05	1.22±0.08	0.86±0.10	0.69±0.04	0.68±0.05
72	14.00± 1.01	5.64± 1.75	0.69±0.03	0.93±0.03	0.80±0.07	0.63±0.02	0.67±0.02
96	11.51± 0.74	4.74± 2.35	0.68±0.05	0.83±0.02	0.73±0.04	0.62±0.01	0.67±0.06

Each rat received Hp-diacetate i.v. (10mg/Kg)
Mean±S.D. Samples analysed (1 sample/rat)

表3 ラット組織内 Hp-diSi 濃度の測定結果

Time after injection (hr)	μg Hp-disilate/g tissue						
	Liver	Spleen	Tumor	Kidney	Lung	Testicle	Muscle
0	5.14 $\pm$ 0.08	4.36 $\pm$ 1.50	1.67 $\pm$ 0.62	5.38 $\pm$ 0.90	8.20 $\pm$ 3.13	0.45 $\pm$ 0.02	0.38 $\pm$ 0.06
3	67.02 $\pm$ 7.65	14.62 $\pm$ 4.87	1.20 $\pm$ 0.47	2.06 $\pm$ 0.23	3.76 $\pm$ 1.19	0.38 $\pm$ 0.05	0.21 $\pm$ 0.07
6	83.18 $\pm$ 18.73	14.21 $\pm$ 4.91	1.18 $\pm$ 0.48	2.40 $\pm$ 0.17	3.71 $\pm$ 1.29	0.32 $\pm$ 0.01	0.29 $\pm$ 0.01
12	54.74 $\pm$ 9.00	17.33 $\pm$ 8.23	1.57 $\pm$ 0.63	1.95 $\pm$ 0.07	1.38 $\pm$ 0.14	0.32 $\pm$ 0.01	0.33 $\pm$ 0.01
24	68.50 $\pm$ 4.67	18.34 $\pm$ 9.08	1.97 $\pm$ 1.27	2.45 $\pm$ 0.08	1.29 $\pm$ 0.16	0.33 $\pm$ 0.02	0.30 $\pm$ 0.01
48	52.87 $\pm$ 3.80	11.07 $\pm$ 1.23	1.41 $\pm$ 0.79	1.65 $\pm$ 0.37	0.97 $\pm$ 0.20	0.33 $\pm$ 0.01	0.30 $\pm$ 0.00
72	61.40 $\pm$ 8.82	10.23 $\pm$ 2.43	1.01 $\pm$ 0.32	1.23 $\pm$ 0.25	0.93 $\pm$ 0.15	0.29 $\pm$ 0.01	0.27 $\pm$ 0.01
96	56.85 $\pm$ 4.48	8.30 $\pm$ 0.61	0.92 $\pm$ 0.45	0.87 $\pm$ 0.14	0.72 $\pm$ 0.06	0.28 $\pm$ 0.02	0.22 $\pm$ 0.06

Each rat received Hp-disilate i.v. (10mg/Kg)

Mean $\pm$ S.D. Samples analyzed (1 sample/rat)

両群ともに蛍光は全く観察されなかった。

肝と脾では高度の蛍光をび漫性に認め、Hp-D 群では投与12ならびに24時間後にピークを示したが、Hp-diSi 群では持続的に強い蛍光を発した。

他臓器についてみると、両群ともに肺と睾丸に中等度ないし弱度の蛍光を持続的に認めたが、Hp-D 群に比し Hp-diSi 群でやや蛍光が強く持続する傾向をみせた。腎と腸ではほとんど蛍光を認めず、腎では Hp-diSi 投与12時間後に、また腸では Hp-D 投与 6 ないし 12 時間後に弱い蛍光をみたのみであった。

以上の蛍光顕微鏡観察所見をまとめると、およそ図 1 に示すような傾向となった。

2. 定量分析結果：Hp-D、Hp-diAc ならびに Hp-diSi の各臓器組織内濃度の測定値を、それぞれ表 1、2 ならびに 3 に示した。

Hp-D 群においては、腫瘍で1.21~1.62 $\mu\text{g/g}$ の Hp-D を投与後48時間にわたって検出し、72時間以降になると漸減した。これに対して、腫瘍周囲筋組織内濃度は0.18~0.49 $\mu\text{g/g}$ と低い値をとった。一方、肝と脾はそれぞれ2.54~25.18 $\mu\text{g/g}$ ならびに1.68~4.17 $\mu\text{g/g}$ と高い濃度範囲で経時的に漸減する傾向をみせた。腎では投与直後に4.27 $\mu\text{g/g}$ とやや高値をとったが、それ以降は72時間まで1.23~1.68 $\mu\text{g/g}$ と腫瘍とはほぼ同じ水準を示した。肺は投与直後に30.13 $\mu\text{g/g}$ と最も高い値をとったが、それ以降は0.70~0.38 $\mu\text{g/g}$ と低い値をとった。睾丸は0.18~0.22 $\mu\text{g/g}$ と持続的に低い値を示した(図2)。

図2 組織内 Hp-D 濃度の経時的变化

Hp-diAc 群においては、腫瘍内濃度の投与直後の1.66 $\mu\text{g/g}$ から96時間後の0.68 $\mu\text{g/g}$ と時間とともに漸減した。これに対して筋組織内濃度も投与直後の1.65 $\mu\text{g/g}$ から96時間後の0.67 $\mu\text{g/g}$ と、腫瘍とはほぼ同じ水準を示した。肝、脾、腎、肺ならびに睾丸の Hp-diAc 濃度は、前述の Hp-D の場合とはほぼ同様の経時的变化をとった(図3)。

Hp-diSi 群においては、腫瘍内濃度は48時間にわたって1.20~1.97 $\mu\text{g/g}$ の値をとり、その後やや減少して96時間後には0.92 $\mu\text{g/g}$ となった。これに対して周囲筋組織は0.21~0.38 $\mu\text{g/g}$ と低い濃度を示した。一方、腎、肺と睾丸は Hp-D 群ならびに Hp-diAc 群とはほぼ同じ取り込み変化を示したが、肝と脾では投与3時間後から持続的にそれぞれ52.87~83.13 $\mu\text{g/g}$ ならびに8.30~18.34 $\mu\text{g/g}$ と高い濃度を検出した(図4)。

図3 組織内 Hp-diAc 濃度の経時的変化

図4 組織内 Hp-diSi 濃度の経時的変化

図5 Hp-D (—△—), Hp-diAc (---○---) ならびに Hp-diSi (—●—) の腫瘍/筋・取り込み比 (T/M 比) の経時的変化

ここで各薬剤の腫瘍への取り込み率を周囲筋組織に対する比 (tumor/muscle ratio, T/M 比) で求めると、以下の如くなった (図5)。すなわち、Hp-D の場合には投与直後の2.7から48時間後の7.7へと次第に増加し、その後急減して96時間後には3.4となった。Hp-

diSi では経時的に変動があるものの、3.7から6.6と Hp-D と同様に高い値を示した。但し、前報における腹水腫瘍への取り込みと同様に、Hp-diSi の T/M 比の経時変化は Hp-D に比して早期にピークをとる傾向をみせた。いずれにせよ以上の所見は Hp-D と Hp-diSi が、周囲健常組織に比して明らかに高濃度に腫瘍に取り込まれることを示すものである。これに対して Hp-diAc 群の T/M 比は1.7~1.0と常に2以下であり、前2者に比して腫瘍親和性が少ないことが示された。

考 察

Hp-D 腫瘍親和性と蛍光発色現象は癌の局在診断に適用できることから、すでに多数の臨床応用成績が報告されている⁹⁾。さらに本物質の photodynamic effect を利用した癌の治療、すなわち photoradiation therapy が開発され、Hp-D は癌の診断と治療の双方で重要な位置を占めようとしている^{9)~11)}。このような極めて興味ある性質をもつ Hp-D については、臨床応用を目的として精力的な研究が行われているにもかかわらず、今なお基本的な事項に関する検索では十分ではない。例えば、すでに述べたごとく Hp-D の混合組成が不安定であって腫瘍親和性の成分も確認されていないことのほかに、この物質の生体内動態に関する情報も少ない。

Winkelman と Rasmussen-Taxdal¹²⁾は Wister 系 rat 大腿部皮下に移植した Walker carcinoma-sarcoma #256を実験モデルとして、hematoporphyrin hydrochloride 20~80mg を腹腔内投与した所、24時間後に1.4~10.2μg/g のポルフィリンを腫瘍に検出したが、筋肉には検出し得なかったと報告した。また Dougherty ら⁸⁾はマウス移植乳癌において、Hp-D 10 mg/kg 腹腔内投与24時間後に腫瘍に42μg/g の Hp-D を検出した。しかし彼らは腫瘍と筋組織または肝と比較したのみで、他臓器に関しては検索しえない。Wharen ら¹³⁾はラット脳腫瘍モデルにおいてトリチウム標識 Hp-D 腹腔内投与24時間後に1.0~1.1μg/g の腫瘍内分布を検出している。

Hp-D の体内動態についてアイソトープを用いて更に詳細な研究をおこなったのは、Gomor と Dougherty¹⁴⁾および Gomer ら¹⁵⁾である。

Gomor と Dougherty はマウスの移植乳癌実験系で [¹⁴C] Hp-D または [³H] Hp-D を10mg/kg 腹腔内投与して腫瘍および臓器分布を経時的に測定した所、Hp-D は腫瘍組織には2.39~4.10μg/g、肝には最大 33.89μg/g を検出した。また Gomer らはマウス

ス移植ヒト retinoblastoma を実験系とし [^3H] Hp-D 20mg/kg を腹腔内投与した所、腫瘍には1.04~3.66 $\mu\text{g/g}$ の Hp-D を、肝においては最大42.09 $\mu\text{g/g}$ の Hp-D を検出した。ここで注目すべきことは、皮膚にもかなりの量の Hp-D が認められることで、前者は1.40~3.20 $\mu\text{g/g}$ 、後者では2.69~5.27 $\mu\text{g/g}$ の値を報告している。このような Hp-D の皮膚分布は、Hp-D を用いた光照射療法の最大の副作用とされる、皮膚光過敏症の原因となっている。これら諸家の報告を総括すると、おおそ各臓器への Hp-D 取り込みは肝>脾、腎>腫瘍>筋の順であり、その経時的变化と合わせて自験成績とはほぼ同じ傾向が得られている。

Hp-diAc の組織内分布については、Henderson ら¹⁶⁾、Berenbaum ら¹⁷⁾ならびに Bonnett ら¹⁸⁾が、本物質が腫瘍組織に周囲健常部組織より多く集積することを形態学的に観察したにとどまっていた。本物質の生体内動態は本研究によって今回明らかにすることができたが、Hp-D と同様に腫瘍よりもかるかに高濃度に肝と脾に取り込まれることが示された。Berenbaum ら¹⁷⁾は Hp-D と同等以上の photodynamic effect を Hp-diAc が発揮すると報告したが、Hp-diAc の腫瘍ならびに周囲筋組織への取り込み比 (T/M 比) は Hp-D に比較すると明らかに低値を示した。前報で観察した如く本物質の腹水腫瘍への取り込みも比較的低値を示した成績と考え合わせると、その腫瘍親和性は今後の研究課題になると思われる。

Hp-diSi は本研究で開発した新しい化合物であるが、Hp-D ならびに Hp-diAc と同様に肝、脾に高濃度に取り込まれた。しかしその T/M 比をみると Hp-diAc より著しく高い値をとり、Hp-D とほぼ同水準を示した。この結果は腹水腫瘍への取り込みも大であったことと合わせて、本物質の腫瘍親和性に大きな期待をもたせるものである。なお Hp-D と比較すると、Hp-diSi の腹水腫瘍ならびに皮下固形腫瘍への取り込みはやや早期にピークに達するのが特徴である。

Kessel¹⁹⁾ならびに Berenbaum ら¹⁷⁾は Hp-D の既知成分である hematoporphyrin, protoporphyrin, hydroxyethyl vinyl deuteroporphyrin には動物腫瘍への集積性が少なく、しかも光増感作用がないことを観察し、未知の疎水性成分に Hp-D の有効成分が存在すること、さらに Hp-D が細胞膜を透過するには膜透過性に富む物質に変換する過程が必要なることを示唆した。その意味で疎水性構造をもつ単一化合物である Hp-diSi は興味ある物質と言えよう。

定量分析だけでなく蛍光顕微鏡下の形態的観察においても、Hp-D、Hp-diAc ならびに Hp-diSi は肝と脾に高濃度に取り込まれることが認められた。Bugelski ら¹⁹⁾と auto radiography によって Hp-D が網内系に多量に分布することを観察している。すなわち肝においては肝細胞よりも Kupffer 細胞に、また脾では白脾髄に、より多く分布することを観察している。これらポルフィリン系物質は肝ならびに脾に発達している網内系貪食されやすい共通性質を持つとみなされる。

一般に腫瘍組織の特徴として、血管透過性の亢進とリンパ系の未発達が指摘されている^{20,21)}。このことから、Bugelski ら¹⁹⁾は Hp-D の腫瘍集積が生じる機序を次のように推論している。すなわち、生体内で Hp-D は血清タンパクとすみやかに結合し、この結合体が腫瘍組織の血管から間質内に移行し易いこと、さらにリンパ系からの排除が少ないため腫瘍組織内に長く停滞することになるとみなした。著者らの観察では中心壊死部を除く腫瘍組織に蛍光を認めたが、その分布は一樣ではなかった。この所見は、Hp-D ないしはポルフィリン系物質の腫瘍集積に関与する要因として前述の腫瘍脈管系の特異な構築が考えられるとしても、他の因子も関与する可能性を示唆している。例えば腫瘍間質のマクロファージがポルフィリン-蛋白結合体を選択的に貪食することは十分に予想される所である。また、いずれの機序によって腫瘍間質に一旦集積したポルフィリンが、腫瘍細胞に選択的に取り込まれるのか否かは今後に残された研究課題である。

結 語

AH 109A 腫瘍を皮下移植したラットを対象とし、経静脈投与した3種のヘマトポルフィリン誘導体の体内動態を検索して以下の結果を得た。

1. 蛍光顕微鏡下観察で、Hp-D と Hp-diSi は腫瘍組織の周辺部に分布し、同時に肝ならびに脾には広範かつ高度に分布することが認められた。

2. Hp-D、Hp-diAc ならびに Hp-diSi 投与後におけるヘマトポルフィリンの組織内濃度の全般的傾向は、肝>脾>腫瘍、腎、肺>睪丸、腫瘍周囲筋の順であった。

3. 組織内濃度の推移をみると、Hp-D と Hp-diAc はいずれの組織でも時間の経過とともに漸減の傾向をみせたが、Hp-diSi では持続滞留する傾向がみられた。

4. 周囲筋組織濃度に対する腫瘍内濃度の比 (T/M 比) をみると、Hp-D と Hp-diSi ではそれぞれ7.7ならびに6.6の最高値を投与24~48時間に示し、その後減少

した。しかし両者を比較すると、Hp-diSi ではより早期にピークをとった。これに対して Hp-diAc の T/M 比は1.7~1.0と低い水準にとどまった。

5. 以上より Hp-diSi は Hp-diAc に比して腫瘍親和性に優れ、かつ Hp-D と異なって単一化合物であるという特徴を有することから、今後さらに検索に値する物質とみなされた。

文 献

- 1) Lipson, R.L. and Baldes, E.J.: The photodynamic properties of a particular hematoporphrin derivative. *Arch. Dermatol.*, 82, 508—516, 1960.
- 2) Lipson, R.L., Baldes, E.J. and Olsen, A.M.: The use of a derivative of hematoporphyrin in tumor detection. *J. Natl. Cancer Inst.*, 26, 1—8, 1961.
- 3) Gregorie, H.B., Horger, E.O., Ward, J.L., Green, J.F., Richards, T., Robertson, H.C. and Stevenson, T.B.: Hematoporphrin derivative fluorescence in malignant neoplasms. *Ann. Surg.*, 167, 820—828, 1968.
- 4) Kelly, J.F. and Snell, M.E.: Hematoporphyrin derivative: A possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder. *J. Urol.*, 115, 150—151, 1976.
- 5) Kelly, J.F., Snell, M.E. and Berenbaum, M.: Photodynamic destruction of human bladder carcinomas. *Brit. J. Cancer*, 31, 237—244, 1975.
- 6) 森 久, 加藤哲郎, 阿部良悦, 佐藤一成, 守山正胤, 鈴木敏男, 佐藤栄子: Hematoporphyrin 誘導体の腫瘍親和性に関する基礎的研究 (I) Hematoporphyrin diacetate と Hematoporphyrin disilicate の合成ならびにその特性. *日本泌尿器科学会雑誌*, 投稿中.
- 7) Kessel, D.: Component of hematoporphyrin derivatives and their tumorlocalizing capacity. *Cancer Res.*, 42, 1703—1706, 1982.
- 8) Dougherty, T.J., Grindey, G.B., Fiel, R., Weishaupt, K.R. and Boyle, D.G.: Photoradiation therapy. II cure of animal tumors with hematoporphrin and light. *J. Natl. Cancer Inst.*, 55, 115—119, 1975.
- 9) Dougherty, T.J., Kaufman, J.E., Goldfarb, A., Weishaupt, K.R., Boyle, D. and Mittleman, A.: Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. *Cancer Res.*, 38, 2628—2635, 1978.
- 10) Hayata, Y., Kato, H., Konaka, C., Ono, J. and Takizawa, N.: Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer. *Chest.*, 81, 269—277, 1982.
- 11) Cortese, D.A. and Kinsey, J.H.: Endoscopic management of lung cancer with hematoporphyrin derivative phototherapy. *Mayo Clin. Proc.*, 57, 543—547, 1982.
- 12) Winkelman, J. and Rasmussen-Taxdal, D.S.: Quantitative determination of porphyrin uptake by tumor tissue following parenteral administration. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 107, 228—233, 1960.
- 13) Wharen, R.E., Anderson, R.E. and Laws, J.H.: Quantitation of hematoporphyrin derivative in human gliomas, experimental central nervous system tumors, and normal tissues. *Neurosurgery*, 12, 446—450, 1983.
- 14) Gomer, C.J. and Dougherty, T.J.: Determination of [^3H] and [^{14}C] hematoporphyrin derivative distribution in malignant and normal tissue. *Cancer Res.*, 39, 146—151, 1979.
- 15) Gomer, C.J., Rucker, N., Markm, C., Benedict, W.F. and Murphree, L.: Tissue distribution of ^3H -hematoporphyrin derivative in athymic "nude" mice heterotransplanted with human retino blastoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 22, 118—120, 1982.
- 16) Henderson, R.W., Christie, G.S., Clezy, P.S. and Linehan, J.: Hematoporphyrin diacetate: A probe to distinguish malignant from normal tissue by selective fluorescence. *Br. J. Exp. Pathol.*, 61, 345—350, 1980.
- 17) Berenbaum, M.C., Bonnett, R. and Scourides, P.A.: In vivo biological activity of the components of hematoporphyrin derivative. *Br. J. Cancer*, 45, 571—581, 1982.
- 18) Bonnett, R., Berenbaum, M.C. and Ksu, H.: Chemical and biological studies on hematoporphyrin derivative: An unexpected photosensitization in brain. In *Porphyrins in Tumor Phototherapy*. Anderoni, A. and Cubeddu, R. ed. p. 67—79, Plenum Publishing Corp., New York and London, 1983.
- 19) Bugelski, P.J., Porter, C.W. and Dougherty, T.J.: Autoradiographic distribution of hematoporphyrin derivative in normal and tumor tissue of the mouse. *Cancer Res.*, 41, 4602—4612, 1981.
- 20) Goldacre, R.J. and Sylven, B.: On the access of blood-borne dyes to various tumor regions. *Br. J. Cancer*, 16, 306—322, 1962.
- 21) Peterson, H.I. and Appelgren, K.L.: Experimental studies on the uptake and retention of labelled proteins in a rat tumor. *Eur. J. Cancer*, 9, 543—547, 1973.

(1985年11月28日受付)