天然ポルフィリン由来の腫瘍組織集積性誘導体を用いた

固形癌に対する新しい診断, 治療法の開発

Developement of new diagnosis and treatment for
solid cancer based on tumor-localizing porphyrin
derivatives

中島 進, 林 秀雄, 山崎弘資, 内田 恒, 久保良彦
鯨島夏樹, 垣内美弘¹⁾, 進藤善雄¹⁾, 白崎幹雄²⁾, 小清水弘²⁾
阪田 功³⁾, 山内博彦⁴⁾

Nakajima.S, Hayashi.H, Yamazaki.K, Uchida.H

Kubo.Y, Samejima.N, Kakiuchi.Y, Shindo.Y,
Shirasaki.M, Koshimizu.K, Sakata.I, Yamauchi.H

旭川医科大学第1外科 北大応用電気研究所¹⁾ 京大農食品工学²⁾

東洋薄荷工業³⁾ 日本 メジフィジックス⁴⁾

Since 1978, our group has examined porphyrin derivatives based on hemoglobin and chlorophyll and their metal complexes (200 in all) through the cooperation of Sakata et al., of Toyohakka Kogyo. We have previously found and reported that side chain structure and tumor tissue accumulation are related.

Based on the datas obtained, our study now been forcused on making the following substances available.

- a) Bacterio-pheophorbide ($\lambda=755\text{nm}$) which has an absorption band shifted to longer wavelength than that of HPD or DHE, so that deeper tissue penetration of photo-radiation can be achieved.
- b) Highly tumor-seeking radiopharmaceuticals for scintigraphic studies that have advantages over Ga-67 citrate which is used clinically in the world.
- c) New cancer-targetting anti-tumor chemicals which have accumulate and remain in cancer tissue.

In this congress, I would like to report our results of investigation.

はじめに

1978年以来、我々のグループはポルフィリン誘導体の腫瘍組織残留性に注目し、固形癌に対する広範囲な応用をめざし研究を開始し、現在までに200種をこえる誘導体を合成、検討を行ってきた。今回は我々の研究の現状を要約して報告したい。

1) ポルフィン、 フォルビン誘導体の腫瘍組織残留性 図1はポルフィン、フォルビンの基本骨格を示している。フォルビン(フェオフォルシド)はポルフィン誘導体と3つの点で構造を異にしている。①7-8位が飽和している事 ② γ -6B間が環状になっている事 ③9位がケトンになっている事である。現在までに約200種の各種誘導体が北大応用電気研究所で開発されたN2-pulsed laser spectrofluorometryの方法で腫瘍組織残留性を検討された。図2はフォルビン誘導体の腫瘍組織残留性が側鎖にOH基が増すことにより高くなる事を示している。この様にして多数の誘導体を検討してみると腫瘍組織残留性と側鎖構造の間には一定の関係がある事がわかり、その結果は表1に示している。

2) 基礎研究の成果にもとずいた固形癌に対する新しい診断、治療法の開発 表2は当面の我々の開発目標を示している。この中から2,3の誘導体につき紹介したい。

② 新しい腫瘍陽性シンチグラム剤 In-111-ATN-2 について

写真1は我々が開発したIn-111 ATN-2のゴールドゲン・ヘムスター移植腺癌腫瘍に於けるオートラジオグラフィーの結果を示している。背部に移植した腫瘍部分が明瞭に認められ、下段に示す如く壊死に陥った組織には集積性を示さない。表3は現在世界の臨床で使用されているGa-67 citrateとIn-111 ATN-2との腫瘍/各臓器の比を示したものです。In-111 ATN-2はGa-67 citrateに比較して腫瘍/腎、腫瘍/

図1. 基本骨格の違い

図2. フォルビン誘導体の腫瘍組織残留性

Relationship between Side Chain at Porphyrins and Accumulation to Tumor Tissue

	hydrophilic (OH)	hydrophobic (OAc)	dimer
Phorbines	↑ ↑	↓ ↓	↑ ↑
Porphines	↓ ↓	↑ ↑	↑ ↑
Metallophorbines	↓	↑	↓
Metalloporphines	↑	↓	

↑ : high accumulation to tumor tissue
↓ : low accumulation to tumor tissue

表1. 腫瘍組織残留性と側鎖構造

- 診断面**
- I. 現在世界の臨床で使用されている ^{67}Ga citrateよりも優れた腫瘍陽性シンチグラム剤の開発
 - II. 核磁気CT用腫瘍集積性増感剤の開発
- 治療面**
- I. 現在、世界最長の吸収波長を有するBacterio-pheophorbideとYAG-Laserを用いたPhotodynamic therapy法の開発
 - II. Neutron Capture Therapy用の腫瘍集積性Boron-10誘導体の開発
 - III. ハイパーサーミア用腫瘍集積性増感剤の開発
 - IV. 腫瘍組織指向性制癌剤の開発

表2. 我々の開発計画

図2. In-111-ATN-2のオートラジオグラフィー

FIGURE
Comparison of tumor to tissue concentration ratios for In-111-ATN-2 and Ga-67 citrate in tumor-bearing hamsters at 72 hr after injection.

表3. ATN-2の腫瘍/組織(比)

筋肉、腫瘍/血液比に優れ、我々の実験から炎症巣に対するとり込みが低く、より鮮明な画像が期待出来、現在臨床応用を検討している。

⑥ 長波長吸収誘導体Bacterio-pheophorbideを用いた光化学治療法の検討

我々は最近、京都大学農学部食品工学教室小清水教授のもとで開発された、光合成バクテリア*Pseudomonas capsulata*より採取されたBacterio-pheophorbideを用いた光化学治療を検討している。

図3は腫瘍組織残留性を示す代表的なphoto-sensitizerの吸収波長を示す。現在新しい誘導体として世界的にも検討されているフタロサイアニンよりも更に100nm程長波長側に吸収域を有する。我々はこの誘導体とYAG laserを用いた光化学治療の可能性を現在検討している。
〈まとめ〉我々は9年間、200種ののぼるポリフィリン誘導体の検討を通じて、その腫瘍組織残留性と体内代謝を制御しうる技術を獲得してきた。こうした基礎的研究の成果が固形癌に対する新しい診断、治療法の開発に役立つ事を期待して研究を続けている。

Absorption Spectrum of Sensitizer

図3. 各誘導体の吸収波長