KK-47 膀胱癌移植ヌードマウスにおける
腫瘍及び各種臓器のフタロシアニン取り込
みに関する研究

Tissue distribution and tumor uptake of
phthalocyanine in KK-47 bladder tumor
transplanted nude mice

平田 昭夫, 内藤 克輔, 久住 治男

Akio Hirata, Katsusuke Naito, Haruo Hisazumi

金沢大医学部泌尿器科

Tissue concentrations of AlCl₃-tetrasulphonated phthalocyanine (AlPCS) were determined at various intervals following intraperitoneal injection using KK-47 bladder cancer transplanted into nude mice. Concentrations of AlPCS, extracted from the tumor and normal tissues, the liver, spleen, kidney, lung, muscle and skin were calculated on the basis of their fluorescence intensities at 675nm when excited at 610nm. The following results were obtained. The values in the tumor were 12.6µg/g, 7.6µg/g, 6.5µg/g, 6.1µg/g and 4.4µg/g at 3, 24, 48, 96 and 168hr respectively. The concentrations of AlPCS were not greater in the tumor than those in the liver at all times. The values in the tumors at 24, 48, 96 and 168hr were slightly decreased in comparison with that at 3hr. But the decrease of the values in the liver occurred with increasing time after injection at a relatively higher rate in comparison with those in the tumor. A tendencies of retaining in the tumor was noted as compared with the values in the kidney, spleen, lung, muscle and skin. AlPCS may be a promising new photosensitizer for photodynamic therapy.

1) はじめに 現在癌の光線力学的治療に用いられているHematoporphyrin誘導体 (HpD) に比べ腫瘍選択性が高いことより選択的腫瘍破壊と皮膚の光線過敏症の軽減において有用性が期待されるphthalocyanineについてヒト膀胱癌移植ヌードマウスを用いて腫瘍および各種臓器の phthalocyanine 取り込みについて検討を行なった。

2) 方法 ヒト膀胱癌培養細胞KK-47 ヌードマウス (BALB/c, nu/nu) 背部に皮下接種し, 約2週間後に約1 cmに発育した腫瘍を切除し, 3 mm角に細切後, 新たなヌードマウス背部に再移植し, 腫瘍直径1 cm前後のものを1群5匹として使用した。用いたphthalocyanineはAlCl-tetrasulphonated phthalocyanine (AIPCS) であり住友製薬 (大阪) より提供された。AIPCS は生理的食塩水に溶解し10 mg/kgをマウス腹腔内に投与し, 3, 24, 48, 96および168時間後に断頭し, 腫瘍および各組織を採取した。AIPCS の抽出はTralanが発表した方法に準じて行った。すなわち湿重量0.2~0.4gの組織を細切し, 0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えホモジネイトした。これを50°Cの恒温槽に4時間浸し, 途中2回内溶液を攪拌し十分に組織が破壊されるようにした後3000回転の遠心操作を10分間行ない, 上清を分離した。分離溶液をspectrophotometer 日立850にて励起光を610nmとしたときの, 675nmの蛍光強度を測定し, AIPCSの濃度の算定を行なった。血液中濃度についても同様な方法にて測定を行なった。

3) 結果および考察 表1で示すように腫瘍及び各種臓器において投与3時間後に最大値をとり以後時間とともに減少した。肝臓においては測定したすべての時間で他臓器に比し高濃度を示した。腫瘍においては筋肉よりも高濃度を示すものの腎臓, 脾臓, 肺および皮膚といった組織よりも集積するとはいえなかった。また血液中には48時間以後検出できなかった。しかし腫瘍および各組織の濃度の時間的变化を比較すると, 腫瘍においては3時間の値を1とすると24時間には0.60, 48時間には0.52, 96時間には0.48, 168時間には0.35の値に減少した。それに対し肝臓においては3時間の値を1とすると24時間に

Concentrations of AlCl-sulphonated Phthalocyanine (AIPCS) in the Tumor and Tissues at Various Times after AIPCS Injection

	Time after AIPCS injection(hr)				
	3	24	48	96	168
Tumor	12.6±2.0	7.6±1.6	6.5±0.6	6.1±1.0	4.4±0.7
Liver	48.2±9.1	28.0±5.3	17.1±2.9	10.2±1.4	7.3±1.4
Kidney	24.2±6.1	9.8±1.2	8.2±1.0	7.3±0.6	3.5±1.2
Spleen	26.3±7.9	14.2±1.4	9.3±1.3	6.2±0.7	3.6±1.2
Lung	22.1±6.2	12.3±3.5	6.8±3.0	4.0±0.6	2.7±1.6
Muscle	6.2±0.8	3.9±1.1	2.3±0.5	1.6±0.4	1.4±0.2
Skin	18.3±2.5	9.2±1.5	4.6±0.9	2.8±1.0	2.1±0.8
Blood	43.7±11.7	8.1±2.4	1.4±1.3	0.3±0.2	0.0±0.0

¹ Concentration of AIPCS (μg/g)

² Standard error for the mean of 5 mice

表 1

は0.58, 48時間には0.35, 96時間には0.21, 168時間には0.15の値になり, 腫瘍に比し排出傾向が大であった。同じ傾向は, 腎臓, 脾臓, 肺, 筋肉及び皮膚においてもみられ腫瘍に比べすみやかに排出された。腫瘍と各種臓器のおおのにおいて3時間の値にたいする168時間の値を比較する腫瘍では0.35, 肝臓では0.15, 腎臓では0.14, 脾臓では0.14, 肺では0.12, 筋肉では0.23, 皮膚では0.11となった。

Duncan's two tailed testにて検定すると, 腫瘍においてはの比と肝臓, 腎臓, 脾臓, 肺, 筋肉, 皮膚においてはの比には有意の差を認め, 腫瘍においては, 他臓器に比しAIPCSは残留することが示された。

また測定したすべての時間において腫瘍には筋肉の2~4倍のAIPCSが含まれていること, 腫瘍と皮膚の比では, 96時間, および168時間は, 2.27, 2.36と, 96時間以降においては2倍以上のAIPCSが腫瘍では皮膚に比し含有されていたことよりAIPCSを用いた光線力学的治療においては選択的腫瘍破壊と腫瘍破壊に比し皮膚障害を小さくできる可能性を示唆するものである。光線力学的治療においてAIPCSは選択的腫瘍破壊と皮膚障害の軽減において有用性が期待された。