

【目的】 Indocyanine green (ICG) は、肝細胞癌組織に滞留する性質を有する。しかし、その滞留性を導くメカニズムは明らかではない。本研究では、肝細胞癌細胞における ICG の滞留性を導く因子を検討するとともに、ICG を結合させた抗癌剤を合成し、肝細胞癌細胞への滞留性を活かした特異性の高い抗癌剤の創出を試みた。

【方法】 ICG と既存の抗癌剤 A を結合させた ICG 結合型化合物 A を各種肝癌細胞に作用させ、細胞内における蛍光発光、*in vitro* での殺細胞効果を検討した。皮下移植腫瘍モデルマウスを作製し、ICG 結合型化合物 A を静脈投与あるいは腫瘍へ直接投与し、生体内での ICG 結合型化合物 A の分布や抗腫瘍効果を評価した。肝細胞癌細胞における ICG の取り込みに関与するとされる organic anion-transporting polypeptide 1B3 (OATP1B3) の発現を低下させた細胞を作製し、ICG 及び ICG 結合型化合物 A の取り込みへの効果を評価した。

【結果】 ICG と既存の抗癌剤 A を結合させた ICG 結合型化合物 A は、抗癌剤 A と比較して *in vivo* において高い抗癌効果を示した。ICG 結合型化合物 A は、皮下移植腫瘍組織において 8 日以上滞留していた。また、ICG 結合型化合物 A の *in vitro* での正常細胞に対する毒性は、抗癌剤 A より軽減した。以上の結果から、本研究で作製した ICG 結合型化合物 A は肝細胞癌に対する新規化学療法剤として有用であると示唆される。さらに、OATP1B3 の発現を低下させた細胞では、ICG を作用させた細胞の細胞内の蛍光強度は未処理の細胞に比べて低下したが、ICG 結合型化合物 A を作用させた細胞の蛍光強度は低下しなかった。この結果は、OATP1B3 の発現が、肝細胞癌細胞における ICG の滞留性に寄与することを示唆している。一方で、肝細胞癌細胞における ICG 結合型化合物 A の滞留性には、ICG の滞留性と異なる機構が存在すると考えられる。

ICG 結合型抗癌剤の開発意義に関する概略

