

3 新しいがん光治療薬剤と治療効果モニタリング法の開発

小川 美香子

【目的】本研究では、我々がこれまでに見出した近赤外光によりがん細胞のみを特異的に殺傷する新たな手法である光免疫療法 Photo-immuno therapy (PIT) について、汎用性の向上を目指した新規薬剤開発と治療効果のモニタリング手法の開発を行った。PIT では、がん細胞表面に結合する抗体とフタロシアニン誘導体 IR700 からなる光反応性薬剤を投与後に近赤外光を照射し、がん細胞のみ特異的に殺傷する。本研究では、汎用性の向上を目指しインテグリン $\alpha v \beta 3$ を標的化した薬剤開発を行った。また、光音響イメージングを用いた治療効果モニタリング手法の開発を行った。

【方法】インテグリン $\alpha v \beta 3$ を標的とした薬剤 RGD₂-IR700 を合成した。これを用い、RGD₂-IR700 による PIT の効果を培養細胞を用いて検討した。さらに、担がんマウスを用いて体内動態と治療効果を検討した。また、抗体-IR700 複合体を担がんマウスに投与し光音響イメージングを行った。

【結果】培養細胞を用いた検討では、作製した薬剤 RGD₂-IR700 はインテグリン $\alpha v \beta 3$ 特異的に結合し、近赤外光の照射により、特異的かつ迅速な細胞の収縮を引き起こした。これは細胞の膨張を伴う既存の抗体 PIT と異なる現象であった。担がんマウスモデルを用いた体内動態検討では、投与後早い段階で腫瘍への集積と腫瘍対バックグラウンド比 (TBR) が最大となった。治療効果検討では、抗体 PIT の場合と同様に、近赤外光照射後に腫瘍における IR700 の蛍光強度が大きく低下したが、その後、腫瘍の増殖は抑制されず、有意な治療効果は認められなかった。この知見は、RGD₂-IR700 を用いた PIT が、担がんマウスモデルにおいても既存の抗体 PIT と異なるメカニズムでがん細胞に作用することを示唆する。また、光照射前後、脱血後、腫瘍摘出後の各タイミングで光音響イメージングを行ったが、照射側と非照射側の腫瘍において蛍光イメージングで観察されたような差は認められなかった。IR700 に特徴的な近赤外光領域のシャープな吸収は 650 nm 付近から始まるため、より短波長のシグナルを得ることができる光音響イメージング装置を用いれば、ヘモグロビンのシグナルと分離して解析することができる可能性が高い。

インテグリン $\alpha v \beta 3$ を標的とした薬剤を用いた PIT