

GIST(Gastrointestinal stromal tumor)に対する 新規光線力学的治療法(Photodynamic Therapy; PDT)の検討

名古屋市立大学大学院医学研究科
消化器・代謝内科学 臨床研究医 田中 守

名古屋市立大学大学院医学研究科
消化器・代謝内科学 准教授 片岡 洋望

奈良先端科学技術大学院大学
物質創成科学研究科, 客員教授 矢野 重信

光線力学的治療法(Photodynamic Therapy; PDT)は、蛍光物質などの腫瘍親和性光感受性物質の腫瘍組織や新生腫瘍血管への特異的な集積と、特定波長のレーザー光照射による活性酸素の惹起で、腫瘍細胞を選択的に破壊する治療法である。PDTの作用機序は、光感受性物質が腫瘍細胞に取り込まれ、そこへ特定のレーザー光が照射されると励起状態となり、三重項酸素を一重項酸素へと変化させる。この一重項酸素が直接腫瘍細胞をアポトーシスへと誘導する。糖鎖連結クロリンは光感受性物質であるクロリン1分子に4個のグルコースを結合させることにより合成した新規光感受性物質である。GIST(Gastrointestinal stromal tumor)は消化管に発生する粘膜下腫瘍で、稀に悪性で転移することもあることから2cm以上で悪性が疑われるものは外科的切除が行われている。しかし、ごく稀ではあるが、2cm以下の小さなGISTであっても他臓器転移をきたした症例の報告もあり、有効な治療法の確立が望まれる。PET検査でGISTが陽性を示すことから明らかなごとくGIST細胞は高効率に糖を取り込むことから、糖鎖連結クロリンが特異的にGIST細胞に集積する可能性が高い。今回我々は、GIST細胞株に対する糖鎖連結クロリンによる抗腫瘍効果を正常細胞である肺線維芽細胞に対する効果と比較検討した。

結果

I. 細胞株での効果判定 (in vitro)

1. 薬剤の取り込み

糖鎖連結クロリンはクロリン単独に比べ有意に高い細胞内への取り込み能を認めた。また肺線維芽細胞株 (WI-38) に対し GIST 細胞株 (GIST-T1) で高い取り込みを認めた。

2. 殺細胞効果

薬剤投与のみ、光照射のみではコントロールと同様に死細胞を認めなかったが、PDT を行うと時間経過とともに死細胞を認めた。IC50 では、GIST-T1 において WI-38 に比べ約 3 分の 1 の値を示した。これより、糖鎖連結クロリンは GIST-T1 において WI-38 にくらべ約 3 倍の殺細胞効果があることを確認した。

3. アポトーシスの誘導

アポトーシスの誘導に関しても糖鎖連結クロリンはクロリン単独に比べ有意に高い誘導能があることを確認した。これより糖鎖連結クロリンによる PDT がアポトーシスを誘導させることを確認した。

II. ノードマウスでの効果判定 (in vivo)

1. 移植腫瘍における薬物の局所動態

糖鎖連結クロリンは周囲の正常組織にはほとんど集積せず、GIST 腫瘍への強い集積を認めた。経時的変化では 4 時間後に最も高い腫瘍への集積を認めた。

2. 分割照射による移植腫瘍の縮小効果

糖鎖連結クロリンはコントロールに比べ有意に高い腫瘍増殖抑制効果を認めた。周囲の正常組織への影響は認めなかった。また副作用等の指標であるマウスの体重減少も認めなかった。

以上の結果より糖鎖連結クロリンによる新規光線力学的治療法は GIST 細胞株に対し強い腫瘍集積性、アポトーシスを介した殺細胞効果を示した。殺細胞効果はノードマウス移植腫瘍においても確認され、外科的手術以外に有効な治療法の無い GIST に対する低侵襲な治療法として期待されると考えられた。

上記の実験結果は、「公益財団法人愛知県がん研究振興会 (英文の場合は Aichi Cancer Research Foundation) の助成による」旨を書き添え、Mol Cancer Ther 2014;13:767-775. Published OnlineFirst February 19, 2014. (現在 Published Online) にて報告した。