

論文要旨

区分	甲	氏 名 江 口 佳 菜 未
論文題名		
高分子化亜鉛プロトポルフィリンを使った光線力学療法による抗腫瘍効果に関する研究		
論文の要旨		
<p>亜鉛プロトポルフィリン(ZnPP)は、生体内で生理的にヘムの分解を担っている酵素ヘムオキシゲナーゼ-1(HO-1)の阻害剤としてよく知られている。ZnPP には、HO-1 の阻害以外にも光増感剤としての働きもあり、抗腫瘍効果を有することもわかっている。ZnPP は光増感剤として、ZnPP に波長 400-700 nm の光を照射すると、活性酸素の一種である一重項酸素($^1\text{O}_2$)を生成する。$^1\text{O}_2$ は、反応性が高く、細胞内で DNA 損傷やタンパク質、脂質等の酸化を招き、細胞傷害を起こす。しかし、ZnPP は、極難水溶性で、<i>in vivo</i>での腫瘍集積性も低い。一方、通常、正常組織における血管内皮細胞の間隙は 5 nm 以下であるため、血中に投与された数十 nm の大きさの物質は、その間隙を通過することはできない。しかし、がん組織における血管内皮細胞の間隙は、およそ 200-300 nm であり、コロイドサイズの物質であっても血管内皮細胞間隙を透過してがん組織へ分布し、滞留する(enhanced permeability and retention、EPR)ことが知られている。</p> <p>そこで、本研究では、ZnPP に親水性高分子を付加することで ZnPP の水溶性を改善し、さらに、固形がんの形態的特徴に基づいた EPR 効果を利用することで、がん組織に対する集積性の向上を図った。本研究では、高分子としてスチレン-マレイン酸共重合体(SMA)とヒアルロン酸(HA)を用いた。SMA はその高分子鎖の中に親水性のカルボキシ基と疎水性のスチレン残基を有する両親媒性の合成高分子である。一方、HA は、がん細胞の表面に高発現しているがん受容体とも称されるヒアルロン酸受容体を介した細胞内取り込みで、がんの浸潤、転移や増殖等の重要な役割を担うとされる生体高分子である。これらの素材で高分子化された ZnPP を使った本研究で得られた知見を要約する。</p>		

- 1) 蛍光光度法により得られた情報から、SMA-ZnPP は水溶液中では、凝集体を形成していると考えられた。その凝集体の形成には、水素結合の寄与は小さく、疎水性相互作用や ZnPP 部分の $\pi-\pi$ 相互作用などに基づいているものと推察された。また、細胞膜の構成成分であるレシチンを SMA-ZnPP 水溶液に添加すると、ZnPP 由来の蛍光は増大した。これは、生体内に SMA-ZnPP の投与を想定した場合、SMA-ZnPP の凝集体は、細胞内や組織中で崩壊し、SMA-ZnPP 分子が良好に分散していることを示唆する結果であった。SMA-ZnPP の細胞傷害性は、ヒト子宮頸癌由来 HeLa 細胞に対する IC_{50} が $33 \mu\text{g-ZnPP/mL}$ であり、ZnPP の IC_{50} の 6 倍に相当した。しかし、光照射を併用すると SMA-ZnPP による殺細胞効果は増大した。さらに、*in vivo* の薬物動態実験から、SMA-ZnPP は、EPR 効果により選択的に腫瘍へ送達され、心臓や肺、腎臓などの正常臓器よりも高い腫瘍集積性を達成できたものと考えられた。
- 2) 細胞を使った *in vitro* 評価の結果から、HA-ZnPP の取り込みにはヒアルロン酸レセプターを媒介する経路が含まれることが示唆された。また、マウスを用いた *in vivo* 実験から、HA-ZnPP の高い腫瘍集積性が示され、投与 48 時間後もその高い腫瘍集積性を観察できた。ZnPP の投与を行った場合は脾臓への高い集積性を示したが、HA-ZnPP では、ZnPP のような脾臓への高い集積性は認められなかった。抗腫瘍効果に対する評価実験では、マウスを大きくわけて処置群と無処置群に分けて行った。処置群のうち HA-ZnPP を投与して光照射を行ったマウスに対し抗腫瘍効果が認められ、処置 1 ヶ月後の生存率は他の治療群、無治療群より非常に高かった。

以上より、本研究では SMA や HA を使って ZnPP を高分子化することにより、ZnPP の光増感剤としての一重項酸素を生成する働きを損なうことなく、ZnPP の親水性を高めるとともに、EPR 効果を利用した腫瘍組織への良好な集積を達成することができた。SMA と HA の物性は異なるが、がん組織や細胞特性を考慮して適切な高分子化合物を選択することにより、より優れた治療効果を発揮する高分子化抗がん剤の設計・開発が可能であると考えられた。