

## 新規フタロシアニン誘導体のがんに対する 光線力学治療の研究

092A02 柏木 拓人

化学療法学講座

### 【目的】

がん親和性を有する光感受性物質とレーザー光線を用い、がん細胞を選択的に壊死させる光線力学的治療(Photodynamic Therapy : PDT)は表在性の肺がん、胃がん、子宮頸がんなどに対して有効である。しかし、この治療法を深部の腫瘍に対して応用するためには、新規光感受性物質や組織透過性に優れたレーザー装置の開発と共に、最も問題となる副作用である皮膚過敏症の制御など多くの課題が残されている。現在臨床に供与されている光感受性物質であるポルフィリン誘導体のポルフィマーおよびクロリン誘導体のタラポルフィンは、いずれも組織透過性の良い長波長光におけるモル吸光係数が小さく、PDTの効率が悪いという欠点があった。そこで現在、長波長光における吸収が大きい化合物のフタロシアニンが第二世代の光感受性物質として注目されている。しかし、フタロシアニンは $\pi$ 電子が平面的に共役した環状構造を有しているため、強い $\pi$ - $\pi$ スタッキングと疎水性相互作用によって環同士が溶液中で二量体を形成する性質を有している。この二量体は、紫外可視スペクトルの吸収極大が短波長側にシフトすることで励起効率が悪くなるので、フタロシアニンのPDTへの適応の大きな妨げになっていた。従って、凝集による二量体形成を抑えることにより、フタロシアニンの欠点を抑えた光感受性物質の開発が可能であると考えられた。

本研究では、フタロシアニンの欠点である生体内での凝集を防ぐために、フッ素を導入した誘導体を含む新規フタロシアニン誘導体18化合物を用いて、*in vitro*、*in vivo*におけるPDT効果を検討した。

### 【方法】

*In vitro*のPDT効果は、マウス悪性黒色腫細胞B16-F10、ヒト繊維肉腫細胞HT-1080およびヒト口腔扁平上皮がん細胞HSC-3を用いて行った。各細胞を24時間前培養後、被検化合物で5時間処理した。化合物を除去した後、664 nmの半導体レーザー光(出力150 mW/pulse、光線用量100 J/cm<sup>2</sup>)を照射した。光照射24時間後に細胞生存率

をMTT法にて判定した。

*In vivo*のPDT効果は、受精鶏卵を用いてB16-F10細胞の腫瘍増殖性を検討した。孵卵10日目の受精鶏卵漿尿膜にB16-F10細胞( $2 \times 10^6$ 個)を移植した。移植2日目に被検化合物50 $\mu$ g/mlを静脈投与し、その30分後に光を腫瘍部位に照射した。PDT後5日目に漿尿膜上の腫瘍を摘出し、腫瘍重量を測定した。

### 【結果及び考察】

一般に、細胞内に取り込ませた光感受性物質は光エネルギーを吸収し、これを放出する際に生じる活性酸素が細胞の変性壊死を引き起こす。従って、光照射時のみ細胞毒性を示し、光非照射時には細胞無毒性である化合物がPDT用の光感受性物質として望ましい。今回、*in vitro*においてB16-F10細胞に対するPDT効果を、18種の新規フタロシアニン誘導体と臨床で使用されているタラポルフィンを比較検討したところ、18種中15種がタラポルフィンよりも高いPDT効果を示し、タラポルフィンよりもPDT効果の高い次世代の光感受性物質としての有用性を確認することができた。また、このPDT効果はB16-F10細胞ばかりでなく、HT-1080細胞およびHSC-3細胞においても同様であることから、フタロシアニン誘導体は非特異的にPDT効果を示すことが明らかになった。

一方、フタロシアニン誘導体の凝集作用を抑制する目的でフッ素を導入した化合物は、凝集による吸収極大の短波長側へのシフトが抑えられたことから、非凝集体であることが確認できた。これらフッ素化合物は非フッ素化リード化合物に比べて高いPDT効果を示した。従って、フッ素化によるフタロシアニンの凝集抑制効果がPDTに有効であることが明らかになった。

今回検討した化合物の中で、特にガラクトース結合ペルフルオロフタロシアニン(図)および $\beta$ -シクロデキストリン結合トリフルオロエトキシ置換フタロシアニンは高いPDT効果を示し、B16-F10細胞に対する光照射群の細胞増殖抑制率は、それぞれ96.5% (50 $\mu$ M)、95.1% (10 $\mu$ M)であった。この効果は光エネルギー依存的であ

ることが確認された。また、受精鶏卵漿尿膜上に移植したB16-F10細胞に対して、これらの化合物は対照群に比べて光照射群では、それぞれ60.0%、47.3%の腫瘍増殖阻止率を示した。以上の結果より、今回検討したこれらの化合物は、臨床におけるPDTに有用な新たな光感受性物質であることが示唆された。

