

乳がんに対する新規薬剤を用いた光線力学療法を開発

【本件のポイント】

- 乳がんモデルマウスに対する新規薬剤を用いた光線力学療法による抗腫瘍効果発現
- 全身投与と比較して少ない抗がん剤使用量で抗腫瘍効果を確認
- 光線力学療法による局所治療だけでなく癌免疫誘導による全身性の抗腫瘍効果が得られる可能性

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・木梨達雄）乳腺外科学講座（教授・高田正泰）石塚まりこ助教、肝臓外科学講座海堀昌樹教授らが、千葉大学大学院生命情報科学の田村裕准教授との共同研究で、乳がんに対するパクリタキセル内包型インドシアニングリーン修飾リポソーム（ICG-Lipo-PTX）を用いた光線力学療法による腫瘍抑制効果を証明しました。

乳がんによく用いられるタキサン系抗がん剤であるパクリタキセルは、副作用として末梢神経障害が特徴的で、特に指先のしびれや痛みにより日常生活に支障をきたし、減量や休薬に至る場合があります。今回開発した ICG-Lipo-PTX は、リポソームという非常に小さい粒子の内部に抗がん剤のパクリタキセルを内包した新規薬剤で、乳がんの特異的に集まる性質があります。これにより通常投与量の約 1/10 量のパクリタキセルで抗腫瘍効果が発現し、さらに治療を施した腫瘍のみならず転移巣に対しても抗腫瘍効果が発揮できることを明らかにしました。今後、ICG-Lipo-PTX を用いた抗がん剤使用量の抑制により、より副作用の少ない乳がんの新規治療法の開発が期待されます。

なお、本研究についてまとめた論文が2月28日（水）付で、アメリカ科学誌「Frontiers in Oncology」（インパクトファクター：4.7）に掲載されました。

■ 書誌情報

掲 載 誌	「Frontiers in Oncology」 (doi: 10.3389/fonc.2024.1365305) https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1365305
論文タイトル	Photodynamic therapy with paclitaxel-encapsulated indocyanine green-modified liposomes for breast cancer
筆 者	Mariko Ishizuka, Masaki Kaibori, Fusao Sumiyama, Yoshiharu Okamoto, Akiko Suganami, Yutaka Tamura, Kengo Yoshii, Tomoharu Sugie, Mitsugu Sekimoto

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・両角）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

別 添 資 料

<本研究の背景>

乳がんは女性が罹患する悪性腫瘍の中で最多の癌種であり、日本人女性の約9人に1人が一生のうちに乳がんを罹患すると言われています。乳がんの基本は手術ですが、切除不能進行乳がんへは薬物療法が中心に行われています。乳がん治療に多く用いられているパクリタキセルは細胞増殖を阻害する抗がん剤であり、高い治療効果が期待できます。しかし末梢神経障害という特徴的な副作用があり、特に乳がんと診断されることの多い40代から60代の女性にとって、指先のしびれは仕事や家事と治療を両立させる上で重大な副作用です。本研究では、より副作用の少ない効果的な治療法の開発のため、新たにパクリタキセル内包型インドシアニングリーン修飾リポソーム (ICG-Lipo-PTX) の開発を行いました。

<本研究の概要>

研究グループは、副作用の少ない新しい治療法として、光線力学療法とドラッグデリバリーシステム^{*1}を掛け合わせた ICG-Lipo-PTX を開発しました。光線力学療法というのは、特定の波長の光を当てることで活性酸素を発生する光感受性物質を用いた治療法です。乳がんが集まる性質を持たせた光感受性物質を投与し、体表から熱傷などを引き起こさない低出力の光を照射することで、乳がんの中で活性酸素が発生し、がん細胞やがんを栄養を送る血管がダメージを受けます。私たちはこの乳がんを集まる光感受性物質の内部に乳がん治療に用いるパクリタキセルを内包することでより高い効果が期待できる ICG-Lipo-PTX を研究しました。図1は ICG-Lipo-PTX の概要図です。乳がんを選択的に蓄積する性質を持たせたリポソームという粒子の表面に、近赤外線照射することで活性酸素と熱を発生するインドシアニングリーン (ICG) を結合させました。またリポソームの内部にはパクリタキセルを内包しました。乳がんが集まった ICG-Lipo-PTX は近赤外線照射によって活性酸素と熱を発生させるため、正常組織よりも熱に弱いがん細胞は活性酸素 (光線力学効果) と発熱 (温熱効果) の相乗効果でダメージを受けます。また照射によりリポソームが崩壊し、内包していたパクリタキセルが乳がん組織内で放出されます。これによってパクリタキセルは通常の点滴投与のわずか 1/10 量で効果を発揮します。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (佐脇・両角)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

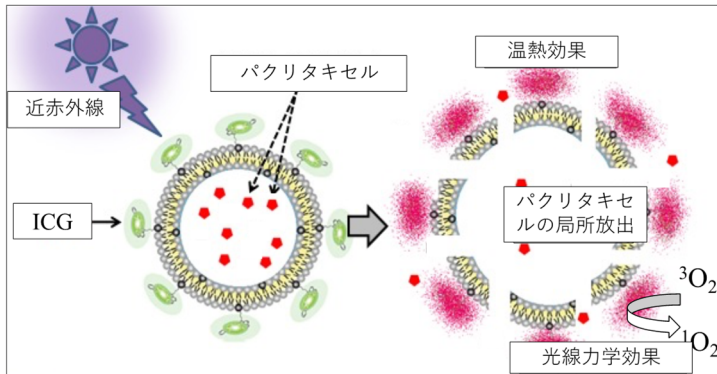


図1 .ICG-Lipo-PTX の概要図

今回の実験ではマウス皮下腫瘍モデルを用いて、ICG-Lipo-PTX 投与群、パクリタキセル非含有の ICG-Lipo 投与群、無治療群につきそれぞれ近赤外線照射群および非照射群の計 6 群で実験を行い、腫瘍体積推移と体重減少の有無を検証しました。KPL-1*2 細胞株を皮下移植し、腫瘍体積が 100mm³ 程度になった段階で ICG-Lipo-PTX、ICG-Lipo または生理食塩水を 100 μL ずつ投与 (day0)。その後 day2 と day4 に 2 回、照射群には近赤外線を 10 分間照射し、14 日間の腫瘍体積推移を図 2 A、体重変化を図 2 B に示します。腫瘍体積推移は day14 に ICG-Lipo-PTX 投与と合わせて近赤外線照射を行った治療群で他の 5 群と比較し有意に腫瘍の増殖抑制を認めました。また 14 日間の体重減少の副作用は全ての群で認められませんでした。

3

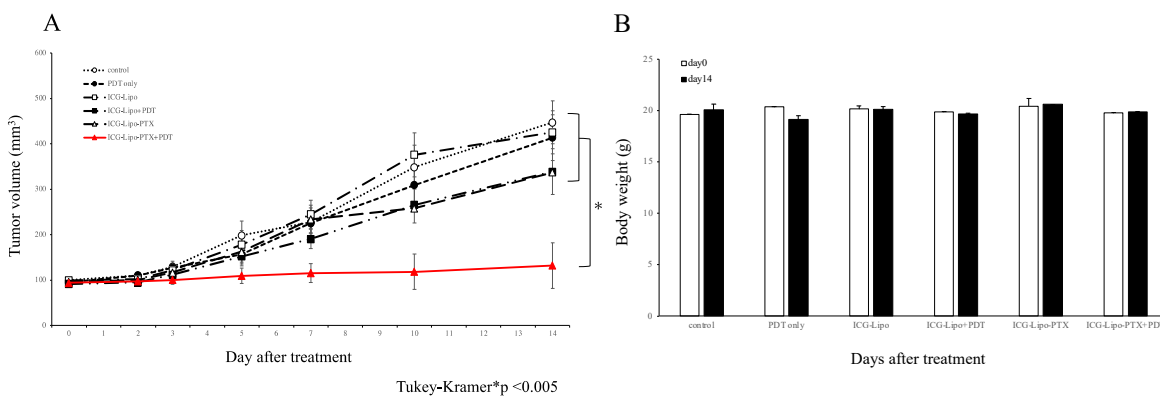


図2 .ICG-Lipo-PTX の抗腫瘍効果と副作用の比較検討

また、治療 14 日目の腫瘍組織を採取し、腫瘍組織における壊死面積の割合を評価しました (図 3)。グラフの下に示した病理写真では、黒い破線で囲った領域に壊死を認めます。腫瘍における壊死面積の割合は、ICG-Lipo-PTX 投与と合わせて近赤外線照射を行った治療群で全体の約 8.7%と、他の群に比べ有意な壊死面積の増大を認めました。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (佐脇・両角)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

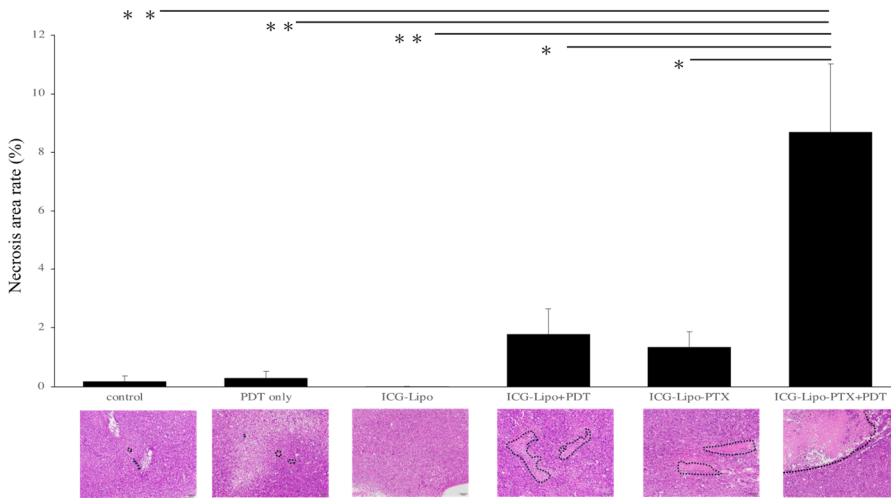


図3 .HE染色による壊死面積の比較検討

次に、ICG-Lipo-PTXによる治療で遠隔転移巣にも効果があるかを検討するために、原発巣と転移巣を想定した両側皮下移植モデルを作成しました。マウスの両側皮下にBALB-MC³細胞株を移植し、片側にのみ近赤外線照射しました。左が照射側、右が非照射側での腫瘍体積の推移です(図4)。近赤外線照射していない非照射側でも腫瘍増殖が抑制されたのは、照射側での光線力学効果、温熱効果、パクリタキセルのドラッグデリバリーによる抗腫瘍効果が非照射側への間接的な抗腫瘍効果を有することを示唆します。

4

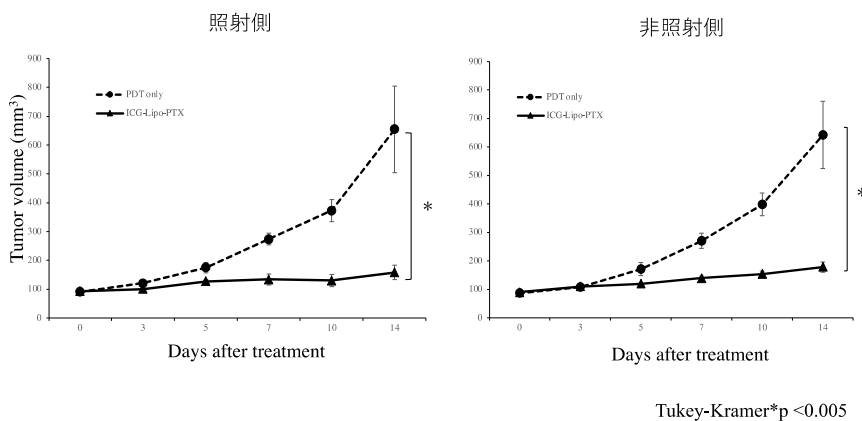


図4.マウス両側皮下腫瘍モデルにおけるICG-Lipo-PTXの抗腫瘍効果

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (佐脇・両角)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

非照射側でも腫瘍の増殖が抑制されたメカニズムについて、照射側でがん細胞が傷害されたことで、免疫細胞を刺激するがん抗原が放出され、それによってがんに対する免疫応答が活性化されたことが考えられます。私たちはがん細胞を主に攻撃する T 細胞が活性化すると分泌されるサイトカインの IFN- γ と IL-2、および免疫応答を負に制御する IL-10 の分泌を Enzyme-Linked ImmunoSpot (ELISpot) Assay で測定しました (図 5)。ICG-Lipo-PTX 投与後に近赤外線照射を受けたマウスでは、近赤外線照射のみのマウスに比べ IFN- γ 、IL-2 の分泌が亢進しており、また IL-10 の分泌は抑制されていました。このことから、ICG-Lipo-PTX は T 細胞の活性化を通して近赤外線照射を行わなかった病巣に対する間接的な抗腫瘍効果を保つと推察されます。

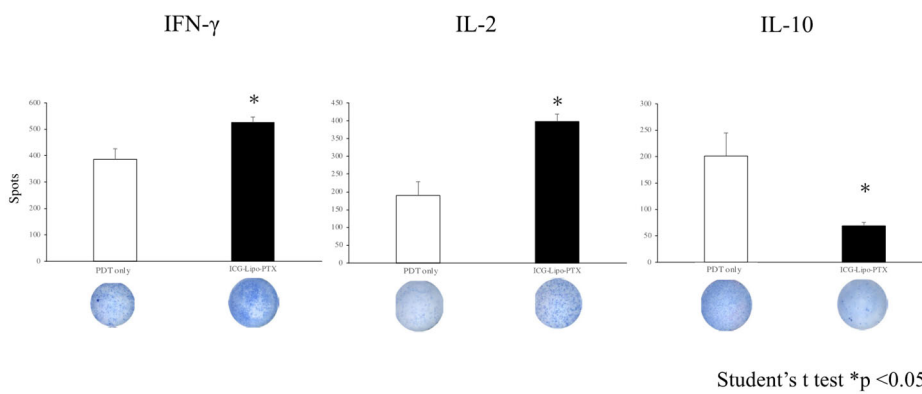


図 5.ELISpot Assay による脾臓細胞におけるサイトカイン分泌量の検討

<本研究の意義と将来への展望>

今回開発した ICG-Lipo-PTX は、パクリタキセルの他に様々な薬剤を内包することが可能です。内包させる薬剤は、通常投与量の 1/10-1/20 量で効果を発現することが先行研究から明らかにされています。ICG-Lipo-PTX の優れたドラッグデリバリーシステムにより、全身投与での併用療法では副作用が多く困難な治療法も、効率的な腫瘍への薬剤送達により安全に施行できる可能性があります。光照射が困難な深部の病巣や同定できない微小転移巣に対しても、T 細胞の活性化を介した間接的な抗腫瘍効果により治療効果が得られることが期待されます。また光照射に用いる光源として、内視鏡や体内留置型の光源を用いることもでき、病巣の位置によらず治療可能な新規デバイスの開発などでより幅広い領域での有効な光線力学療法の確立に寄与していきたいと考えております。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (佐脇・両角)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

用語解説

- *1 ドラッグデリバリーシステム
体内での薬物分泌をコントロールすること
- *2 KPL-1
ヒト乳がん細胞
- *3 BALB-MC
マウス乳がん細胞

<本件研究に関するお問合せ先>

学校法人関西医科大学
肝臓外科学講座
海堀昌樹 教授
大阪府枚方市新町 2-5-1
TEL：072-804-0101(代表)
E-mail：kaibori@hirakata.kmu.ac.jp

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・両角）
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1
電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp