

医療分野研究成果展開事業
産学共創基礎基盤研究プログラム
「ヒト生体イメージングを目指した革新的バイオフィotonics技術の構築」
事後評価報告書

1. 研究課題名

5-アミノレブリン酸 (5-ALA) とランタニドナノ粒子 (LNP) 併用による深部微小癌局在診断技術の構築

2. 研究代表者

大辻 英吾 (京都府公立大学法人京都府立医科大学 大学院医学研究科 教授)

3. 研究概要

近赤外線で LNP を励起することで発する可視光により、細胞内のプロトポルフィリン IX (PpIX) を励起できることを明らかにした。また、グルコースや上皮成長因子 (EGF) を LNP に共有結合させ、LNP を癌細胞に近づけることにより PpIX の励起効果を向上させることもできることがわかった。ただ、この方法による PpIX の蛍光強度は比較的小さく、かつ LNP 自体の赤色発光と近い波長を持つため、バンドパスフィルターを用いた上で画像積算を行う必要があった。しかし、担癌マウスを用いた実験では、皮膚組織を被膜した癌の光線力学診断 (PDD) 実験や、腹膜播種に対する体外からの観察において、従来の青色光照射と比較して明らかな PDD 効率の向上が観察された。

4. 研究の進捗状況及び研究成果

光を疾病治療に利用しようとする場合、可視光では組織深達性において限界があるため、近赤外線の利用は必須と考えられるが、近赤外線は比較的低エネルギーである。そこで、近赤外線を紫外光や可視光に変換できるアップコンバージョン素子も将来の光医学において重要な位置を占めると予想される。本研究においては、アップコンバージョン素子として生体内安定性が優れ低毒性の LNP を用いた近赤外光による 5-ALA・PDD 法を検討し、感度は低いが LNP の発光が 5-ALA 投与された癌細胞に特異的に蓄積する PpIX を励起できることを示した。従来の青色光照射では全く診断できなかったマウスの播種結節を 5-ALA と LNP 併用による近赤外光照射では開腹せずに診断でき、深部の病巣診断が可能になるという結果を示したが、組織深達がどの程度か、数値的に押えておらず、これまでの方法との比較は定性的である。予備実験レベルではあるが修飾 LNP の毒性は認められなかった。

また、計画されていた、レーザー光走査イメージング装置の開発、高感度イメージング技術の開発 (時間分解イメージング法の開発、画像積算による可視化法の

開発)、内視鏡の開発、臨床試験には到達できていない。

5. 総合評価

近赤外線を紫外光や可視光に変換できるアップコンバージョン素子も将来の光医学において重要な位置を占めると予想され、本研究において、アップコンバージョン素子として生体内安定性が優れ低毒性の LNP を用いた近赤外線による 5-ALA・PDD 法を検討し、感度は低いが LNP の発光が 5-ALA 投与された癌細胞に特異的に蓄積する PpIX を励起できることを示したことは評価できる。

しかし、研究課題のハードルは LNP の開発にあると思われ、ブレークスルーとなる技術創出のマネジメントができていたかという点で物足りなさを感じる。高い発光強度と高い腫瘍組織集積を有する LNP の開発を継続して進めてもらいたい。また、4.記載の未達部分に関しては、継続して研究開発を進めることを望む。臨床試験の実施には、修飾 LNP の安全性試験は必須であること、LNP に対する薬剤メーカーの興味についてのヒアリングが未達であることなど、課題は多い。知的財産権の出願は 3 件なされているが、LNP を用いた PDD・PDT の観点からの出願が望まれる。

また、材料開発と臨床との交流ができ、双方にとって良い機会が得られたと思われる。今回のプロジェクトで明らかになって問題点を掘り下げること、新たな研究への展開が期待できる。

以上