

氏名・本籍	浅野 龍二 (岡山県)
学位の種類	博士 (生命システム科学)
学位記番号	博乙 第9号
学位授与の日付	平成27年9月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当 (論文博士)
学位論文題目	光線力学的療法・ホウ素中性子捕捉療法薬としての 新規クロリン誘導体の合成と評価に関する研究
学位論文審査委員	主査 教授 田井 章博 副査 教授 江頭 直義 准教授 野下 俊朗 准教授 斉藤 靖和

## 学位論文の要旨

現在、がんは国民の疾病による死因の第1位であり、国民の生命とQOLに対する最大の脅威となっている。近年、患者のQOLを重視した低侵襲で副作用の少ないがん治療法である光線力学的療法(PDT)およびホウ素中性子捕捉療法(BNCT)は、3大療法(外科療法、化学療法および放射線療法)に次ぐ第4の治療法として注目されている。両治療法は、がん細胞に低毒性の光感受性物質(PDTの場合)またはホウ素10同位体を含むホウ素化合物(BNCTの場合)を予め集積させた後、低エネルギーの可視光(PDTの場合)または中性子(BNCTの場合)を照射し、その結果としてがん細胞内で発生した一重項酸素およびフリーラジカル種(PDTの場合)または $\alpha$ 粒子およびリチウム原子核(BNCTの場合)の強い殺細胞効果を利用して、がん細胞を選択的に破壊するバイモーダル治療である。PDTの臨床治療では光感受性物質として腫瘍集積性を有するヘマトポルフィリン誘導体のPhotofrin<sup>®</sup>やその欠点を改善したポルフィリン類似化合物であるクロリン誘導体のFoscan<sup>®</sup>およびLaserphyrin<sup>®</sup>が使用されているが、副作用である光線過敏症の発生原因となる正常組織中の長時間にわたる残存等の問題点があり、より優れた光感受性物質の開発が求められている。一方、BNCTの臨床治療に使用されているホウ素化合物は、L-4-boronophenylalanine(BPA)およびdisodium mercaptoundecahydro-*c*-*l*oso-dodecaborate(BSH)であり、両薬剤はがん細胞への選択性が不十分であるため、多量に投与されており、より効果的な薬剤の開発が求められている。

本論文は、PDTおよびBNCTにおける既存薬の問題点を解決する候補化合物としての新規クロリン誘導体の合成と評価に関する研究結果を纏めたものである。

第1章では、がんの3大療法、PDTおよびBNCTの概要を説明し、これらの問題点から本研究の目的を述べた。第2章では、PDT用光感受性物質の正常組織からの排泄性の向上を目指して、クロリン誘

導体である photoporphyrin IX dimethyl ester (1)を出発原料とした水溶性クロリン誘導体を 3 種類合成し、これらの誘導体の中から腫瘍選択的集積性と正常組織排泄性の最も優れた誘導体について PDT による抗がん効果を評価した結果を述べた。出発原料 1 からジカルボン酸ナトリウム塩である水酸基誘導体およびエトキシイミノ基誘導体を合成した。後者の誘導体の水溶性を更に高めるためにイミノジ酢酸を 2 分子結合し、テトラカルボン酸ナトリウム塩であるイミノジ酢酸誘導体を合成した。各種誘導体を colon-26 担がんマウスに 10 mg/kg 尾静脈投与し、1、3、6、12、24 時間後に血清と腫瘍、肝臓、腎臓、脾臓、肺、筋肉、皮膚、脳の計 8 種の組織を採取し、これら組織中に含まれる誘導体を定量した。3 種類の誘導体の中で最も水溶性が高いイミノジ酢酸誘導体に優れた腫瘍選択的集積性と正常組織排泄性が認められた。本誘導体の集積量は、投与 3 時間後に血清を除く他の全ての組織よりも腫瘍において最大に達した。投与 24 時間後には正常組織及び血清に僅かに検出される程度となり、同時点で腫瘍組織より肝臓や腎臓などの正常組織に多く残存している Foscan<sup>®</sup>及び Laserphyrin<sup>®</sup>と比較して体外への排泄性に優れていると考えられた。イミノジ酢酸誘導体を用いて腫瘍集積最大時間であった投与 3 時間後に光照射を行い、PDT 薬としての効果を評価したところ、がんの生育は有意に抑制された。イミノジ酢酸誘導体を用いる PDT により、治療効果の向上と副作用の軽減を示唆する結果が得られた。

第 3 章および第 4 章では、既存の BNCT 薬の低腫瘍集積性を改善するために、第 2 章の結果として得られた PDT 薬として最も優れたクロリン誘導体の化学構造を基に、BPA または BSH を導入した新規ホウ素クロリン誘導体を 6 種類合成し、これらの誘導体の中から腫瘍選択的集積性と正常組織排泄性の最も優れた誘導体について PDT による抗がん効果を評価した結果を述べた。イミノジ酢酸誘導体の化学構造を基に分子設計を行い、水溶性の BPA 結合型クロリン誘導体 2 種類および BSH 結合型クロリン誘導体 4 種類を合成した。各種誘導体の投与量を 10  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  とし、第 2 章と同様の方法にて腫瘍選択的集積性と正常組織排泄性を評価した。最も優れた腫瘍選択的集積性と正常組織排泄性が認められた誘導体の内、BPA 型は投与 3 時間後、BSH 型は投与 6 時間後に腫瘍における集積量が最大に達し、これらの誘導体の血中濃度を比較すると、どちらも投与 24 時間後には投与 1 時間後のおよそ 5 分の 1 に減少しており、体外への排泄性も高いことが示唆された。一方、PDT への使用を想定した当該 2 種類の誘導体の腫瘍選択的集積性と正常組織排泄性の評価では、それらの腫瘍組織中の <sup>10</sup>B 濃度および T/B 比[血液中(B)に対する腫瘍組織内(T)の <sup>10</sup>B 濃度比]は、効果的な BNCT に求められる値と比較して低かったことから、BNCT への使用を想定して、各誘導体の投与量の最適化および投与後の中性子線照射を考慮した時点での当該評価が必要と考えられた。最後に、当該 2 種類の誘導体を用いて、投与後それぞれの集積最大時間に光照射を行い、PDT 薬としての効果を評価したところ、がんの生育は有意に抑制された。特に当該 BSH 型クロリン誘導体は 12 個の <sup>10</sup>B 原子を有する BSH を 2 分子結合しているため、PDT および BNCT の双方においてより効果的なホウ素化合物として期待される結果が得られた。

以上の結果から、1 を出発原料とした水溶性クロリン誘導体および水溶性ホウ素クロリン誘導体は優れた腫瘍選択的集積性、正常組織排泄性および PDT による抗がん効果を有しており、BNCT による抗がん効果の検討は今後必要であるものの、各誘導体の化学構造を基にして、既存薬と比較して副作用が少なく治療効果が高い PDT および BNCT 両用薬の創製開発に繋がる知見が得られた。

## 審査の結果の要旨

本研究は、低侵襲で副作用の少ないがん治療法である光線力学的療法(PDT)及びホウ素中性子捕捉療法(BNCT)における既存薬の問題点を解決する候補化合物としての新規クロリン誘導体の合成と評価を行うことを目的とした。

本論文は5章から構成される。第1章は序論で、PDT及びBNCTの概要、既存薬の問題点と研究の目的を述べた。第2章では、既存PDT薬が正常組織中に長期間残存することにより発生する副作用である光線過敏症の軽減を目指し、正常組織排泄性の向上を志向した水溶性クロリン誘導体を3種類合成した。これら誘導体の中でイミノジ酢酸誘導体は、既存薬である Foscan®及び Laserphyrin®よりも優れた腫瘍選択的集積性と正常組織排泄性を示し、さらに PDT により抗がん効果を示すことから、既存PDT薬よりも治療効果の向上と副作用の軽減を示唆する結果が得られた。第3章及び第4章では、既存BNCT薬の低腫瘍選択的集積性を改善するために、優れた腫瘍選択的集積性を認めたクロリン誘導体と既存薬である L-4-boronophenylalanine (BPA) または disodium mercaptoundecahydro-*c*l<sub>10</sub>o<sub>2</sub>s<sub>2</sub>o<sub>2</sub>dodecaborate (BSH) とを結合した新規ホウ素クロリン誘導体を6種類合成し、これら誘導体の中で腫瘍選択的集積性と正常組織排泄性の最も優れた誘導体について PDT による抗がん効果を評価した。BPA または BSH 結合型クロリン誘導体は共に既存薬を上回る腫瘍選択的集積性が認められたため、クロリン誘導体の腫瘍組織へのホウ素キャリアーとしての有用性が示唆された。当該BPA または BSH 結合型クロリン誘導体は PDT により抗がん効果を示すことから、PDT 及びBNCT において効果的な薬剤候補化合物として期待できる結果が得られた。第5章は総括である。

本研究で、PDT 及びBNCT 既存薬の問題点を解決する候補化合物として新規クロリン誘導体の合成に成功した。それら誘導体の化学構造を基にすることで、さらに副作用が少なく、治療効果が高い PDT、BNCT 及びそれらの双方に適用可能な薬剤開発に繋がることを期待できる。これらの成果は、PDT 及びBNCT によるがん治療の発展に大きく寄与するものと評価される。よって、本論文は博士(生命システム科学)の学位に値するものと認められる。