

# 論 文 要 旨

Near-infrared fluorescence imaging and photodynamic therapy with indocyanine green lactosomes has antineoplastic effects for gallbladder cancer

(インドシアニングリーンラクトソームを用いた胆嚢癌に対する蛍光イメージングと光線力学療法による抗腫瘍効果)

関西医科大学外科学講座  
(紹介：関本 貢嗣 教授)

菱 川 秀 彦

## 【はじめに】

胆嚢癌治療は外科的切除が第一選択であるが、進行胆嚢癌は発見時にリンパ節転移、肝転移、腹膜播種などをきたしており、切除不能症例が多い。また抗癌剤治療や放射線治療は一部奏功するものの未だ効果は不十分であり、新たな治療法開発が望まれている。近年、様々な種類の drug delivery system (DDS) を利用した薬剤が開発され、光線療法などを用いた癌治療が注目されている。しかし、胆嚢癌に奏功したという報告は少ない。本研究では治療抵抗性胆嚢癌への新規の治療法として DDS 製剤 ICG ラクトソームを用いた臨床診断および治療に向けて、動物モデルを用いた基礎的実験データを集積することを目的とする。胆嚢癌は早期発見が困難であり、発見時には進行している場合が多い。その5年生存率は、全ステージで30%以下であり、Ⅲ期では20%以下、Ⅳ期では3%前後と他の癌腫と比べ極めて予後不良である。早期にリンパ節転移、肝転移、腹膜播種などの転移が進むためである。胆嚢癌の治療は、①手術療法、②化学療法、③放射線療法が主体となる。手術が治療の第一選択となるが、切除不能な症例における化学療法の奏効率は21~38%とされ、放射線治療は緩和治療の位置づけである。申請者らはICGとDDS製剤“ICGラクトソーム”を用いることにより、主腫瘍および微小転移に対する局在診断(図1)が可能となり、従来手術不能な症例に対する新たな治療法の開発に着目した。ICGは波長600nm付近から近赤外線850nm付近にかけて広い吸収帯を持ち、最大吸収波長の800nm付近の光照射により蛍光診断や吸光、発熱を利用する治療が行われている。肝細胞癌においては、ICGが胆道排泄であることから、術中に局在診断(ICG蛍光法)や胆管造影などを行う事が可能である。しかし、胆嚢癌においてはICG単独での腫瘍集積能は低い。この難点を克服するために粒径を30nmに調製したラクトソームをナノキャリアとしてICGを標識したICGラクトソームを考案した。ICGラクトソームは通常胆道系細胞には集積せず、その調製された粒径により癌組織周辺の血管透過性亢進部から漏出し、その局所滞留効果により癌部に集積する。

## 【研究方法】

BALB/cヌードマウスの左鼠径部にヒト胆嚢癌細胞株(NOZ)を移植し、尾静脈より試薬(ICGラクトソーム及びICG)を投与。蛍光イメージング装置を用いて腫瘍への集積様式を解析。PDT後に照射後のICGの質量分析を行った。ICGラクトソーム投与後、1回目のPDTを行った部位へのICGラクトソームの再集積を確認した。これは全身循環の残存ICGラクトソームが一度目のPDTによる腫瘍への炎症のため、血管透過性が亢進し再集積したと考える。ICGラクトソームは腫瘍集積性の促進や薬剤の限局性を可能とする。再度(2回目)のPDTを行うことでより高い抗腫瘍効果が得られると考えた。ICG薬とソーム投与後48時間後に $810\pm 10\text{nm}$ の近赤外線を照射、1回目照射および2回目照射を行い、PDTによる抗腫瘍効果を検討するため腫瘍体積を測定し検討した。

### 【結果】

ICG ラクトソーム群で腫瘍への有意な集積を認めた。PDT は腫瘍に対し抗腫瘍効果を認め、1 回目照射群と比較して 2 回目照射群で優位に抗腫瘍効果を認めた。

### 【考察】

ICG ラクトソームは異種移植腫瘍に蓄積し、PDT による抗腫瘍効果を認めた。ICG ラクトソームは PDT 後腫瘍に再集積し短期間に 2 回の PDT を行うことでより抗腫瘍効果を得ることができた。ICG ラクトソームは術中癌画像診断や術中 PDT 併用による胆嚢癌根治手術の達成、さらに切除不能胆嚢癌に対して、将来的にはより局所での“ICG ラクトソーム”の内視鏡的逆行性胆管造影下 PDT による down-staging より根治切除が可能になれば、胆嚢癌予後改善へ大きく貢献することができる。