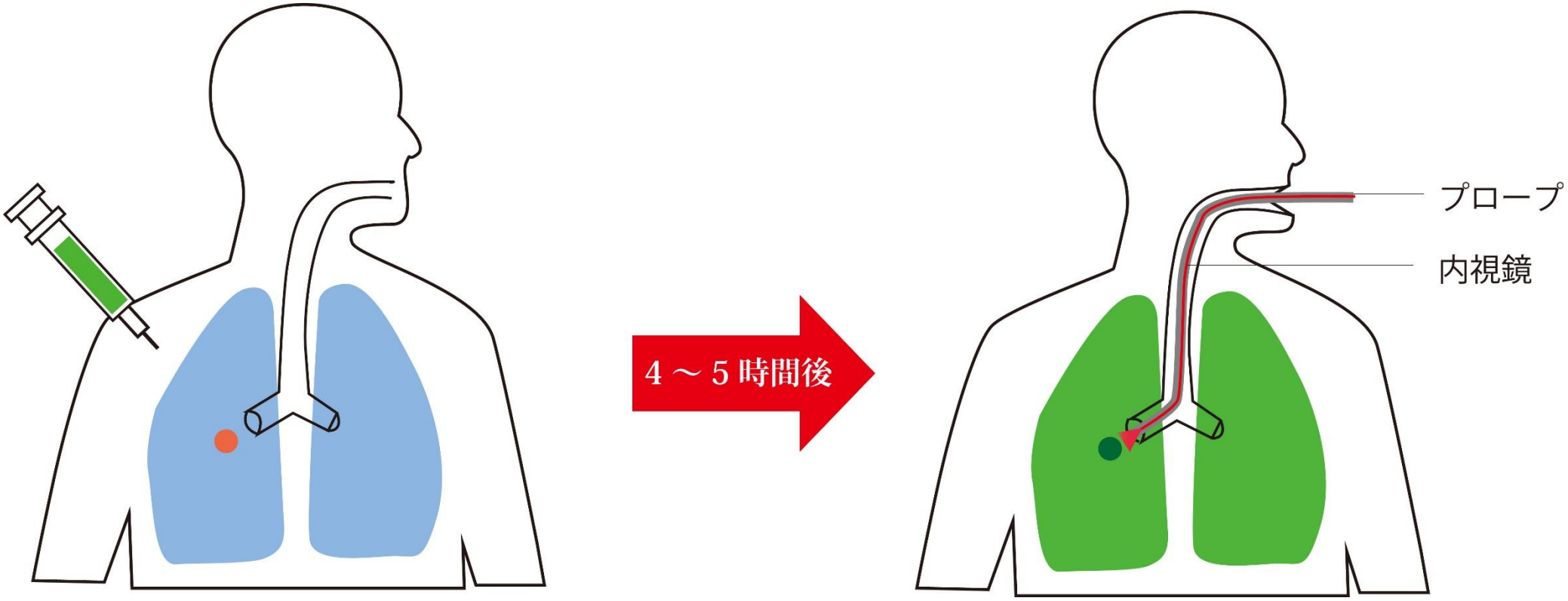
細胞特異的能動集積性を有する光線力学療法

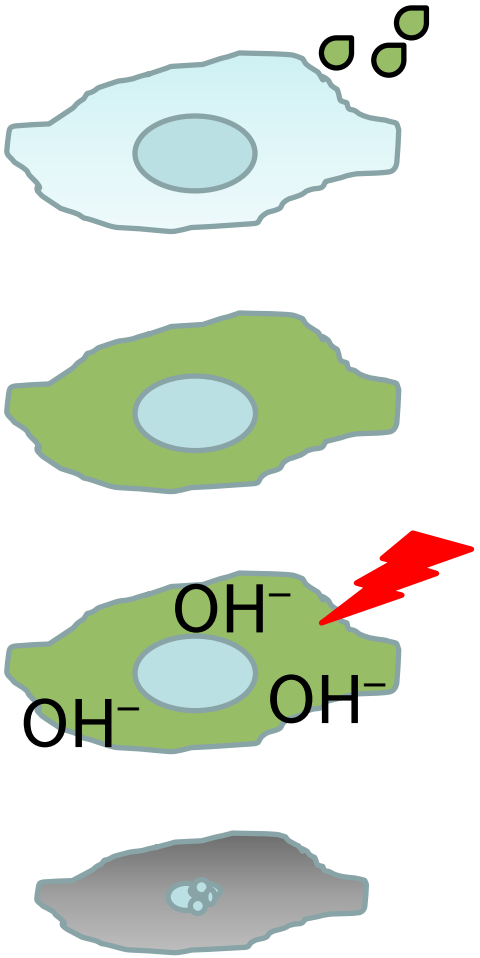
慶應義塾大学　医学部
癌基盤研究寄附講座
特任講師　松田 祐子

2019年9月3日

Photo Dynamic Therapy (PDT)
光線力学療法とは



細胞における光線力学的反応



細胞に光感受性物質を添加

↓

細胞内に光感受性物質が取り込まれる

↓

レーザー光照射により活性酸素が発生

↓

細胞死

従来技術とその問題点

光感受性物質投与に起因する光過敏症の発生、光感受性物質の癌部への集積不足や深部の癌への適用がない等の問題があり、広く利用されるまでには至っていない。

本邦で認可されている光感受性物質

➢ポルフィマーナトリウム（630nm）　水溶性

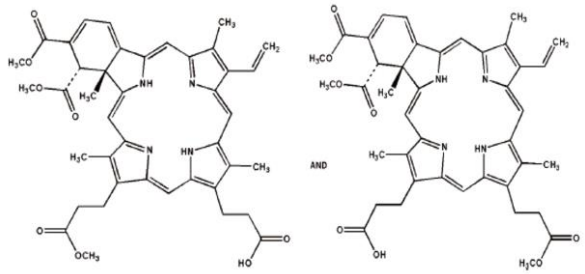
早期肺癌、早期食道癌、早期胃癌、早期子宮頸部癌

➢タラポルフィンナトリウム（664nm）　水溶性

早期肺癌、原発性悪性脳腫瘍、化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌

➢ベルテポルフィン（689nm）　疎水性

加齢黄斑変性症



可溶化する必要がある

ベルテポルフィンの利点と欠点

- 利点
  - 励起波長が長い
    →深部の癌や進行癌への応用が可能となる
  - 体内での代謝が早い
    →副作用の軽減

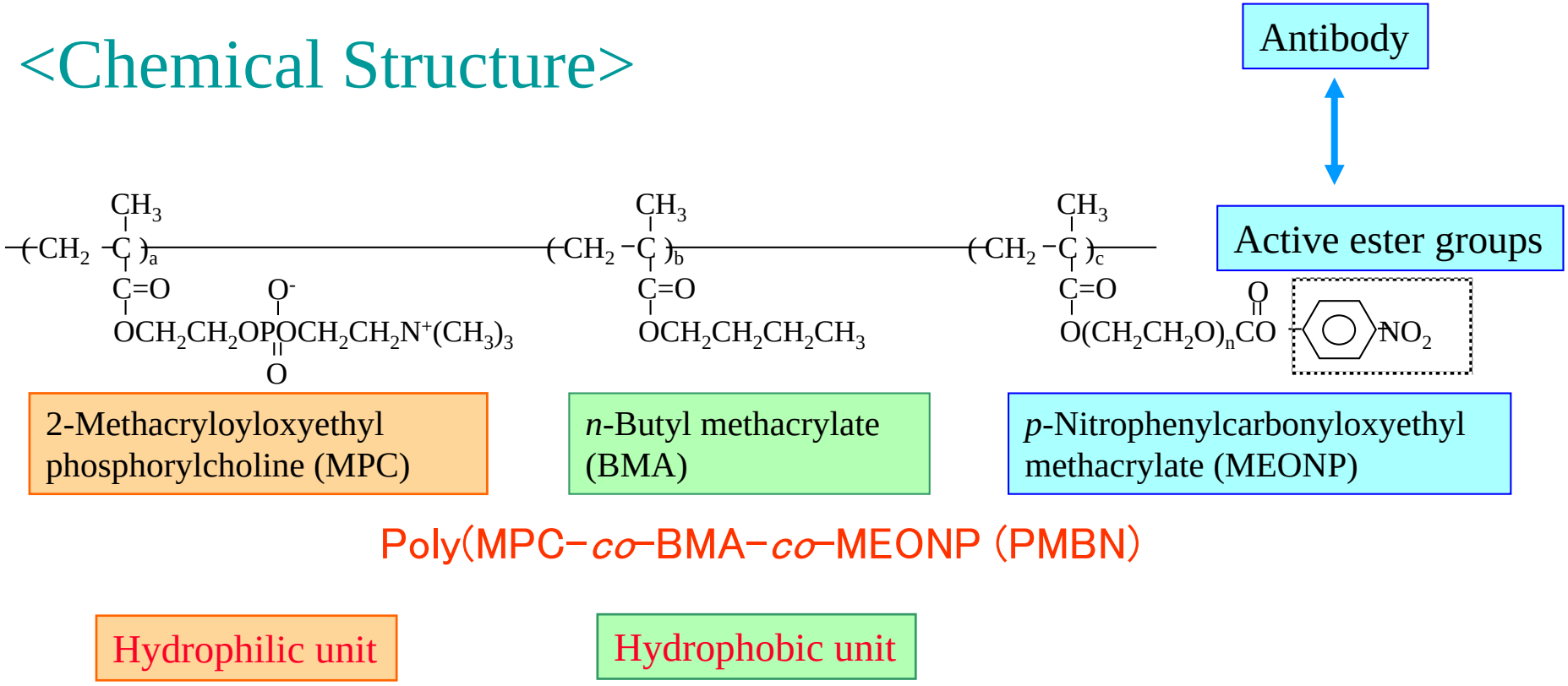
- 欠点
  - 癌への適用は未だない
  - 疎水性であるので、そのままでは投与できない
  - 腫瘍への集積性が低い

新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来技術の問題点であった、癌への能動的集積性をPMBNポリマーを使用した製剤により改善することに成功した。
- 従来は使用するレーザー波長の臓器内への深達度の点で早期癌の使用に限られていたが、ベルテポルフィンを使用することによってより大きい癌、また深部の癌を対象とすることが可能となった。

PMBN structure

<Chemical Structure>



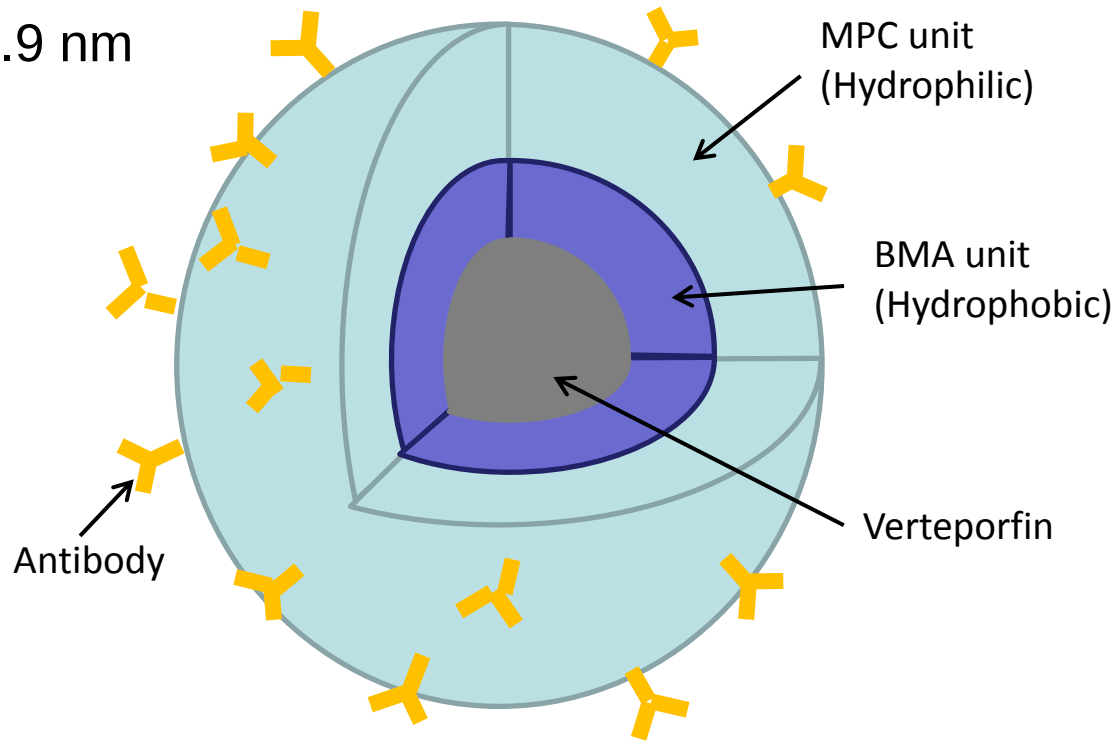
Chemical structure of PMBN. PMBN (a gift from K. Ishihara of the University of Tokyo, Japan) was constructed from approximately 60 mol% MPC, 20 mol% BMA and 20 mol% MEONP.

Verteporfin-PMBN-Ab complex

粒径

PMBN	59.8±1.5 nm
PMBN-Ab	101.5±5.5 nm
PMBN-Verteporfin	125.0±4.1 nm
PMBN-Verteporfin-Ab	129.7±3.9 nm

（Zetasizer nznoにより測定）



Visualization of verteporfin uptake

A : Verteporfin-PMBN-Ab

B : Verteporfin-PMBN

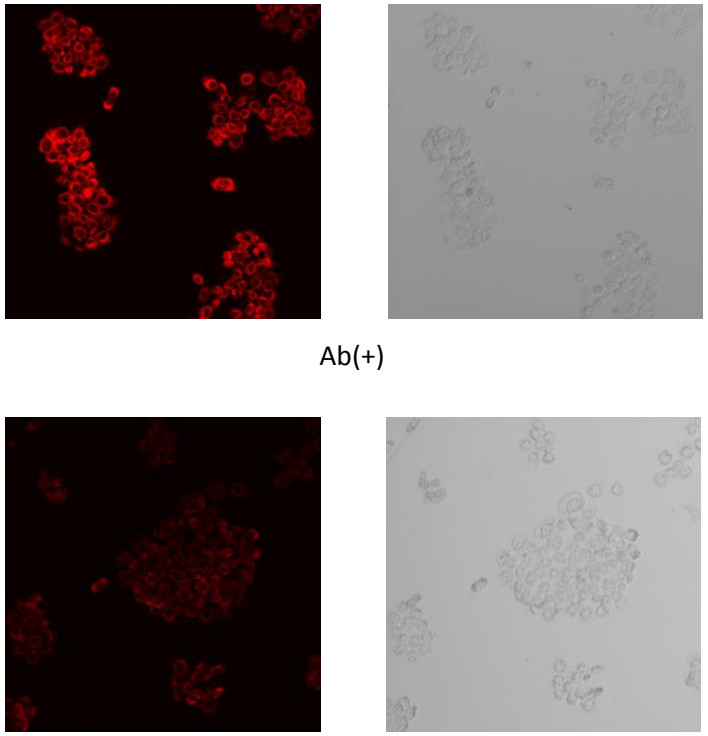
< cell line >

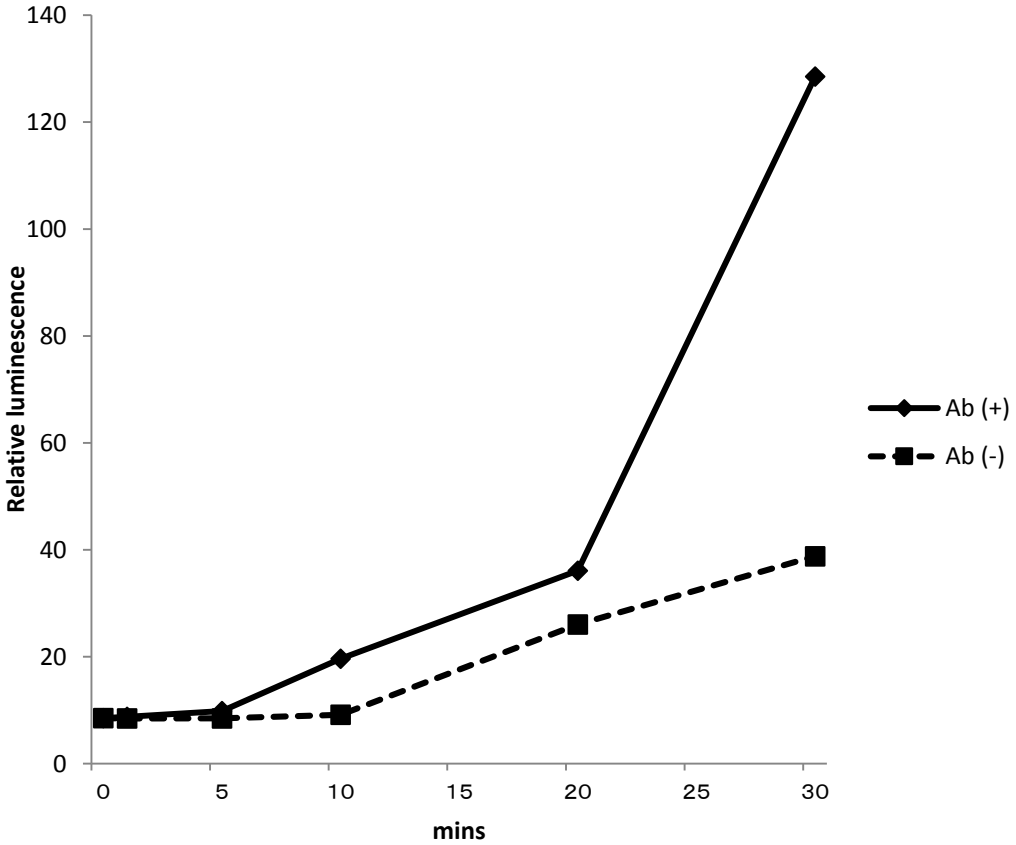
A431 : epidermal cell ca

<Protocol>

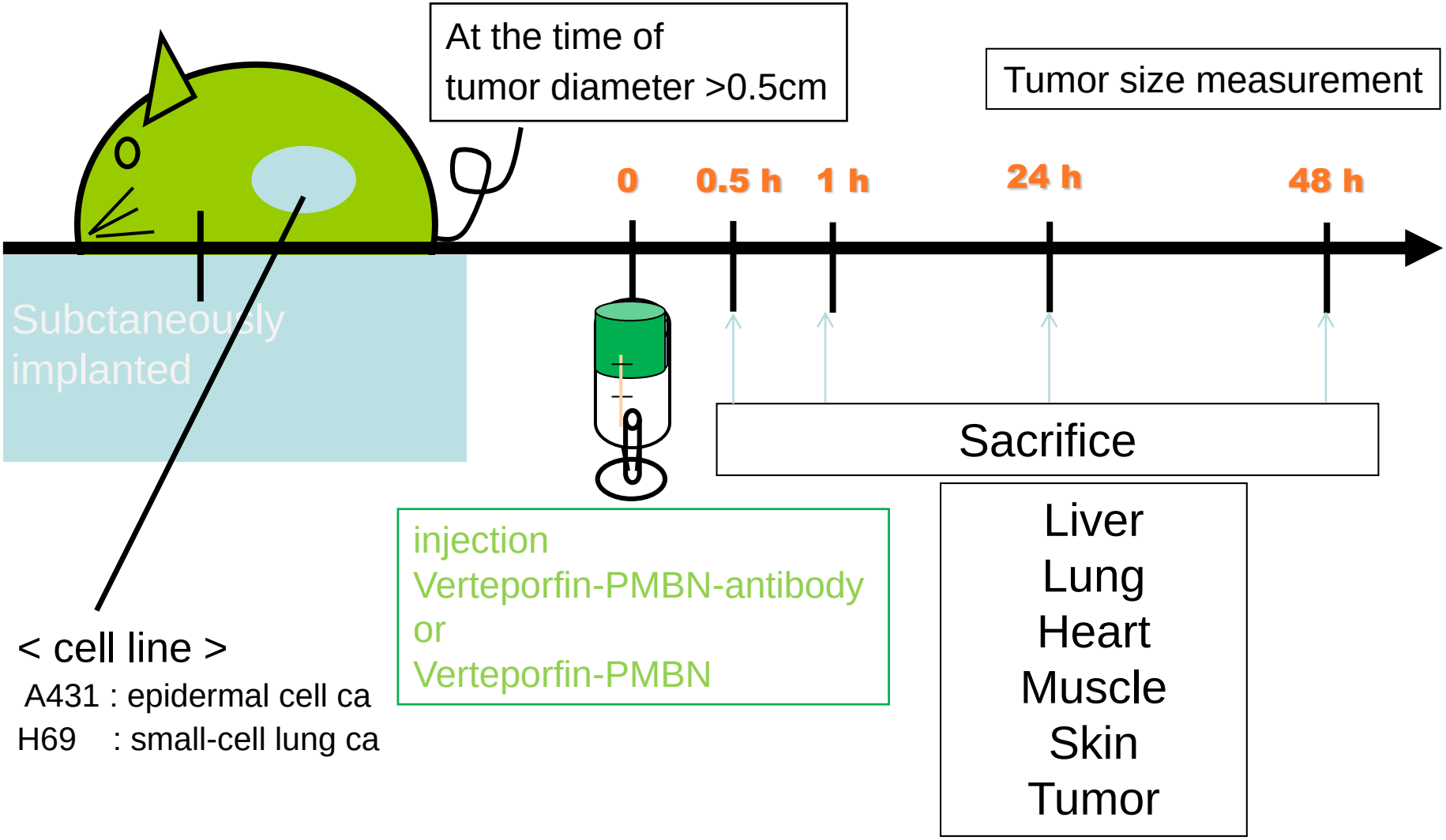
- 1.0 x 10^4 cells/well A431
- Incubation (Antibiotics 100mM, 10% FCS(+) D-MEM, 5% CO_2, 37℃, 24-48 h)
- Add A or B to the cells
  A: verteporfin-PMBN-Ab(4μg verteporfin/mL)
  B: verteporfin-PMBN(4μg verteporfin/mL)
- Incubation (10, 20, 30min)
- Measure by laser-scanning confocal fluorescence inverted microscope
- Fluorescence at 650–700 nm, exicitation 488nm

A431への取り込み（in vitro）

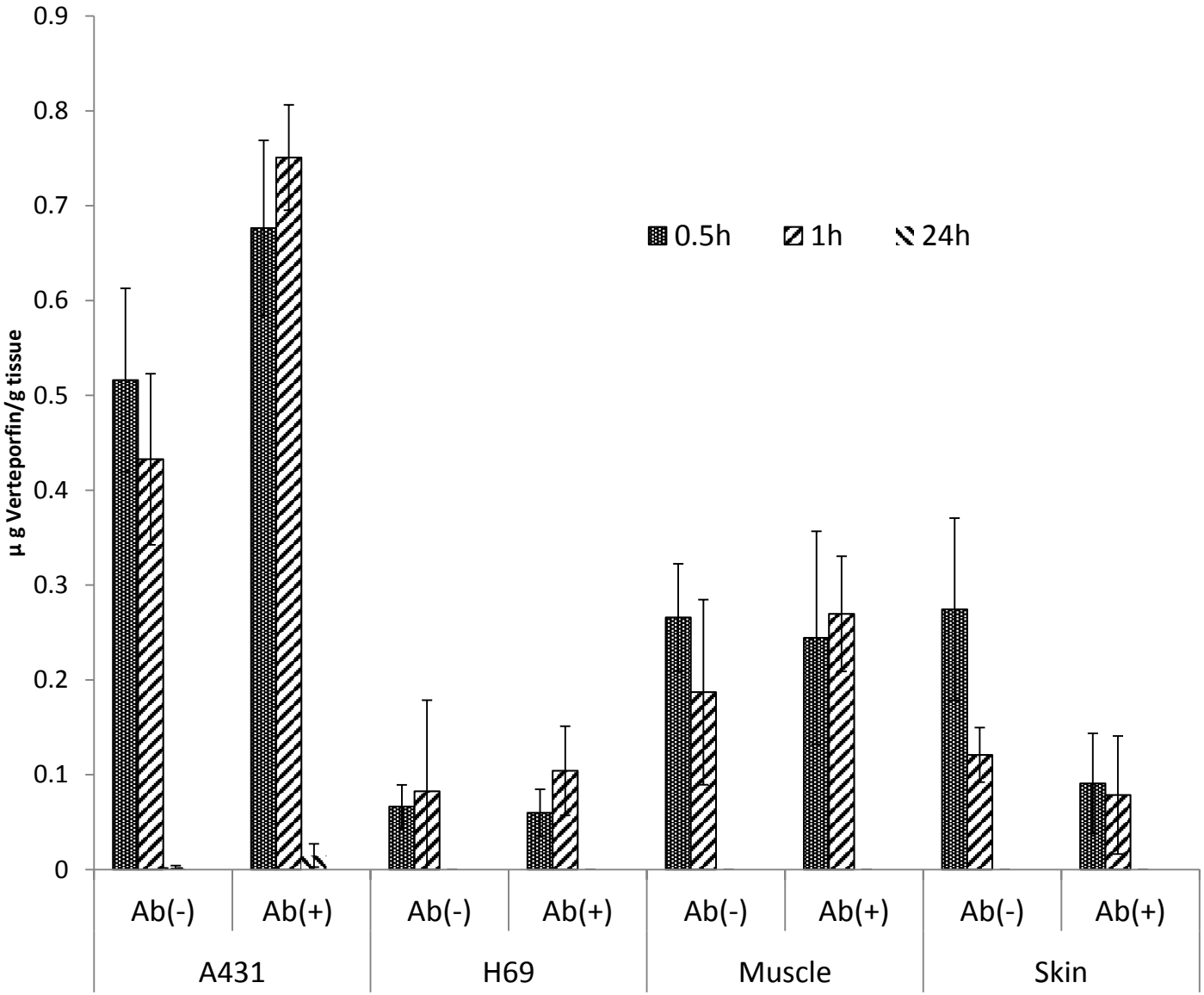




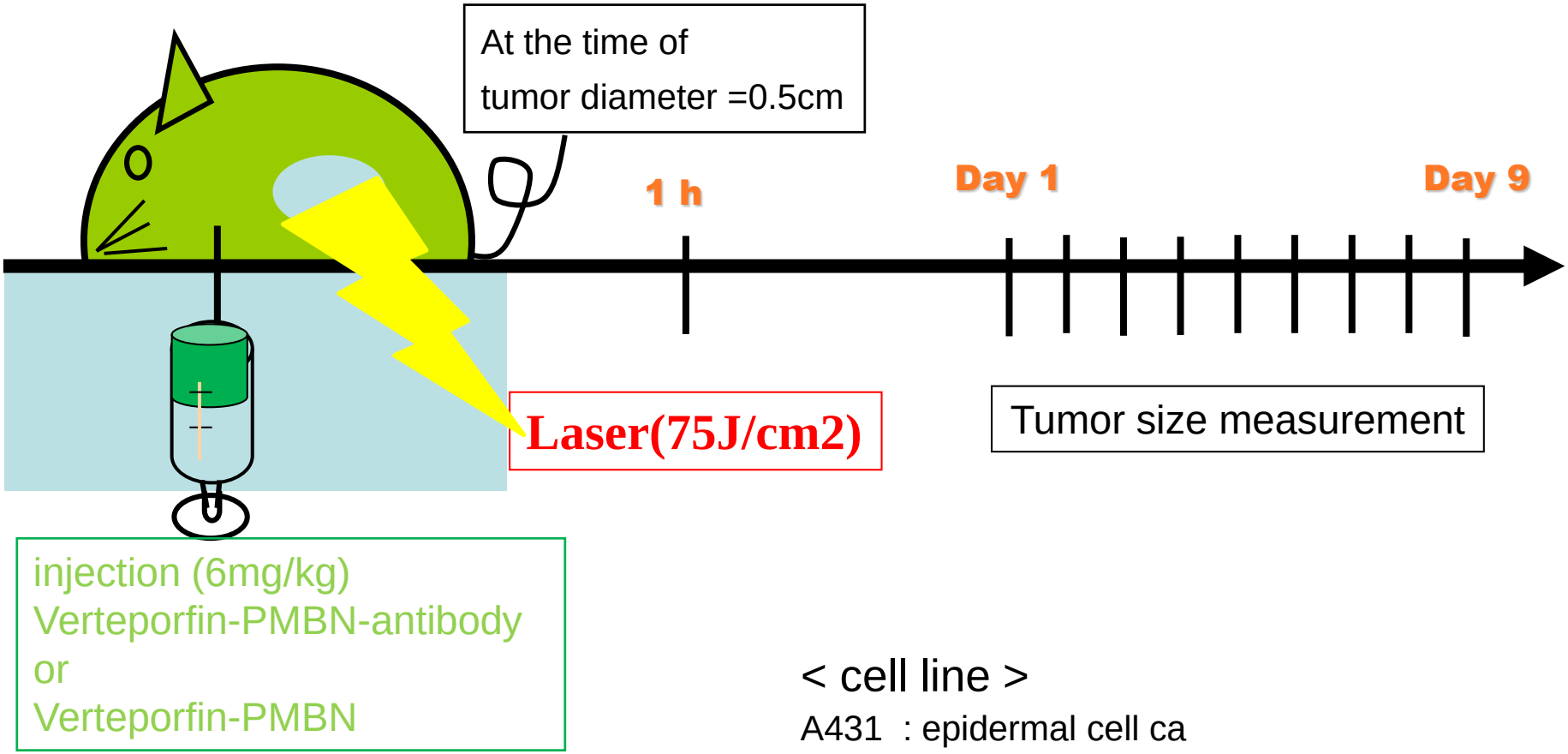
Measurement of the tissue verteporfin concentration



Verteporfinの取り込み(in vivo)



Evaluation of the effects of anti-EGFR receptor on PDT



< cell line >

A431 : epidermal cell ca

H69 : small-cell lung ca

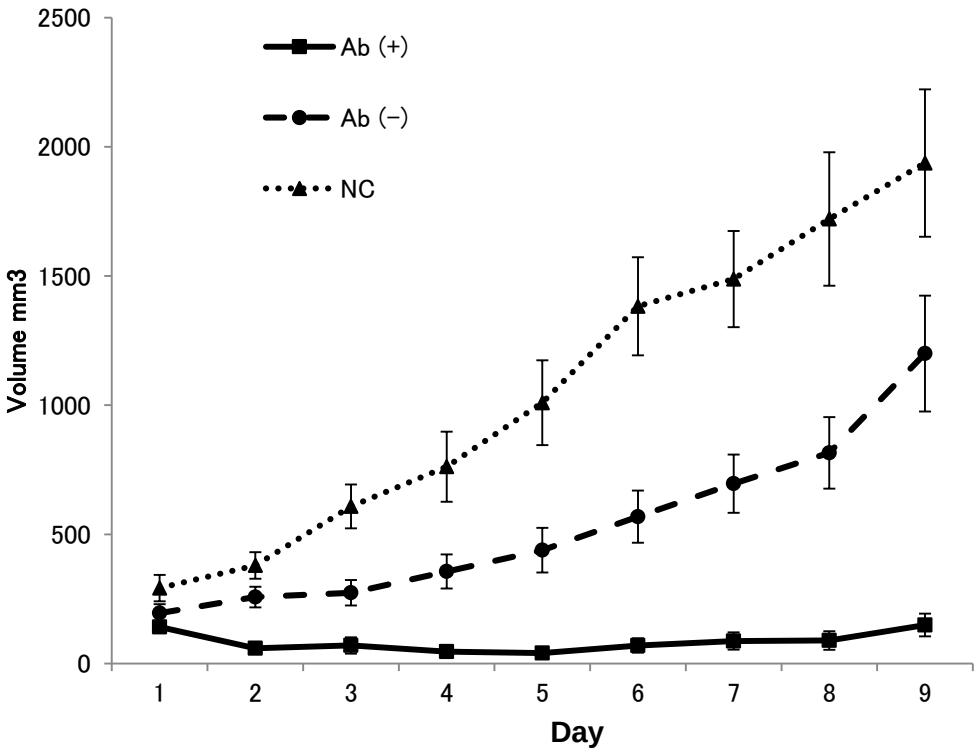
PDT効果（in vivo）

照射なし

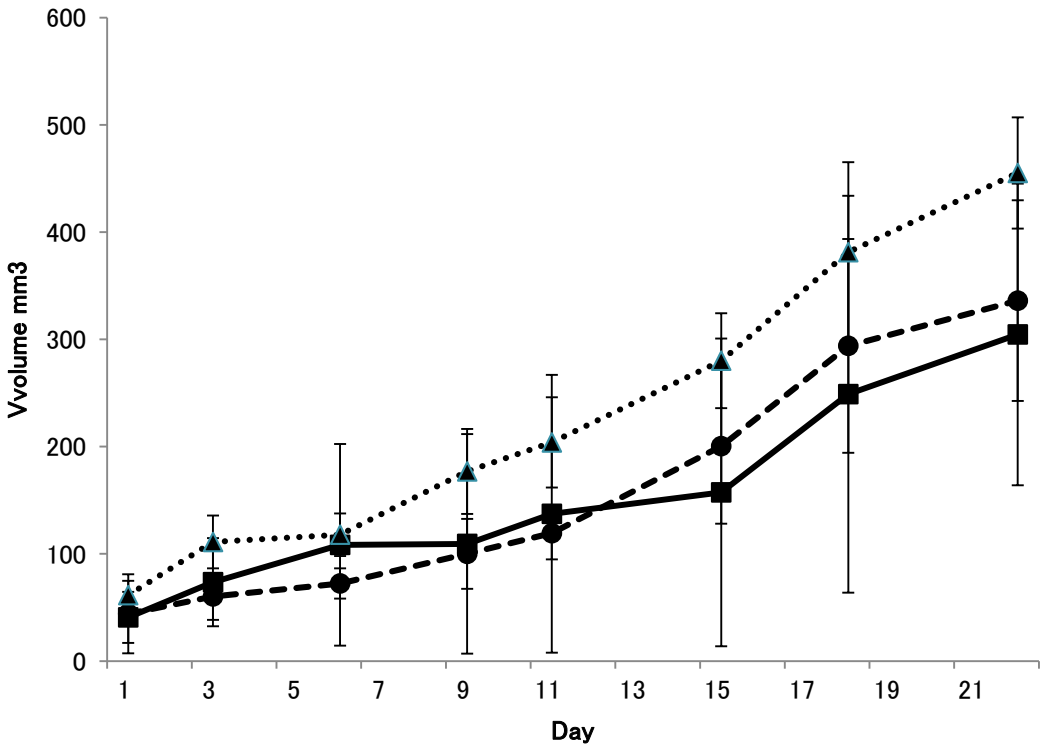
照射あり

照射5日後

PDT効果（in vivo）



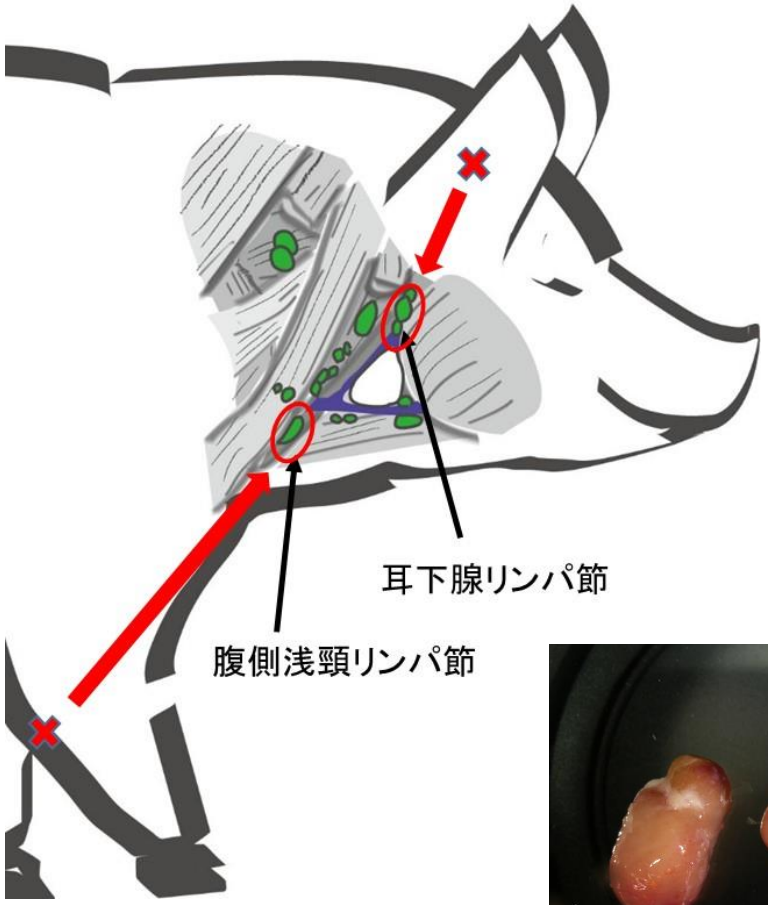
A431



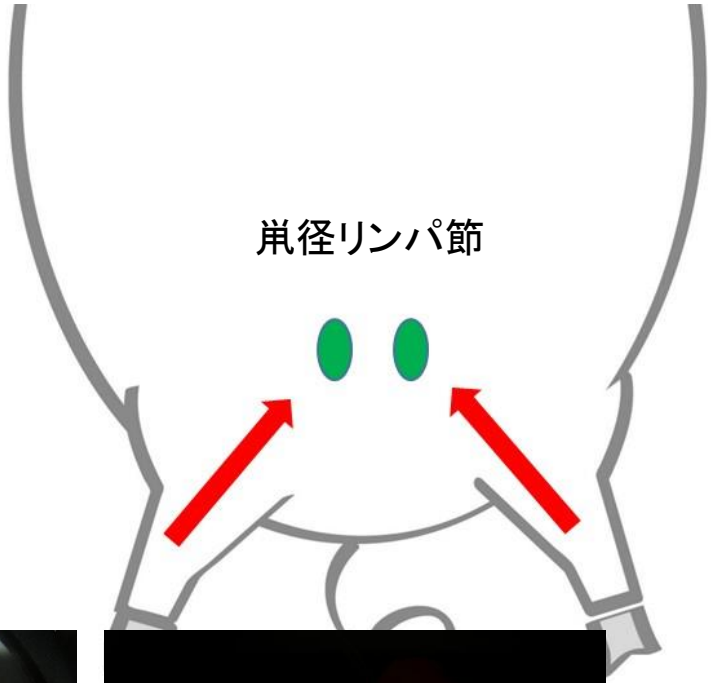
H69

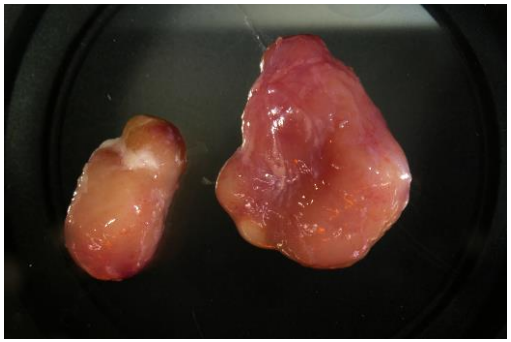
現段階で、免疫不全ブタを用いた担癌モデルを使用した検証が可能

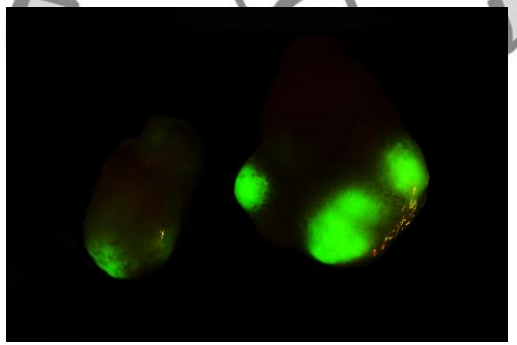
頭部のリンパ節



鼠径部のリンパ節







想定される用途

- 癌部への集積を選択的に増加させることはPDTの問題点を改善することにつながると考えられ、より深部の癌やサイズの大きい癌に適用となる可能性がある。
- また、ペットの癌も増加しており、より低侵襲な治療が求められている。動物医薬品として販売する可能性もある。

実用化に向けた課題

- 現在、効果について大動物実験が可能なところまで開発済み。
- 今後、ベルテポルフィンとポリマー及び抗体の複合体として医薬品として認可を取得してく必要がある。
- ベルテポルフィンは医薬品としての実績があるが、ポリマーは安全性試験などが必要である。

企業への期待

- ライセンスアウトを含め、今後の医薬品承認までのプロセスについてのノウハウをお持ちの企業とご相談させていただきたい。
- また、光照射装置の技術をお持ちの企業、医薬品分野への展開を考えている企業にも、本技術の導入は有効と思われる。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称　：細胞特異的能動集積性を有する光線力学療法
- 出願番号　：2010-543031
- 出願人　：慶應義塾大学・東京大学
- 発明者　：上田政和、荒井恒憲、松田祐子、石原一彦

お問い合わせ先

慶應義塾大学
研究連携推進本部　高橋　勇美
ＴＥＬ　03－5315 － 4368
ＦＡＸ　03－5315 － 4369
e-mail　isami.takahashi@adst.keio.ac.jp