

光と ICG 修飾リポソームを用いた次世代がん治療

岡本 芳晴

鳥取大学農学部共同獣医学科獣医外科学教室教授

【要約】

今回新たに開発したICG修飾リポソーム（ICG-lipo）と光源装置を用いたがん治療の原理を紹介します。本治療は、ICG-lipoを血管内に投与し、EPR効果を期待して腫瘍組織内に蓄積させた後、外部より光照射するという極めて単純な治療法です。その結果、温熱効果、光線力学効果、さらには内包された抗がん剤等の作用により、抗腫瘍効果を発揮させます。今回、この治療法を用いて治療を実施した症例を紹介します。

【はじめに】

我々は、インドシアニンググリーン（ICG）の光特性、すなわち800nmの光を吸収して発熱（温熱効果）、600–800nmの光を吸収して活性酸素を誘導（光線力学効果）することに注目して、そのがん治療への応用の可能性を模索してきました。本治療法を光線温熱療法（Photodynamic Hyperthermal Therapy：PHT）と命名し、さらにPHTに局所抗癌剤を併用する方法を光線温熱化学療法（Photodynamic Hyperthermal Chemo-Therapy：PHCT）と命名しました。しかし、この治療法の対象は表在性腫瘍を対象としたものであり、深部の腫瘍には適用ではありませんでした。また、この治療法にもいくつかの問題点があることがわかりました。一つは、鼻腔内のような腫瘍の存在が肉眼で十分確認できない部位においては、色素剤を腫瘍に的確に投与することが困難なことです。他の問題点として、色素剤を腫瘍組織内に均一に投与することが困難なことがあります。

腫瘍組織に選択的に薬物を蓄積させる方法の一つにEPR効果（Enhanced Permeability and Retention Effect）があります（図1）。

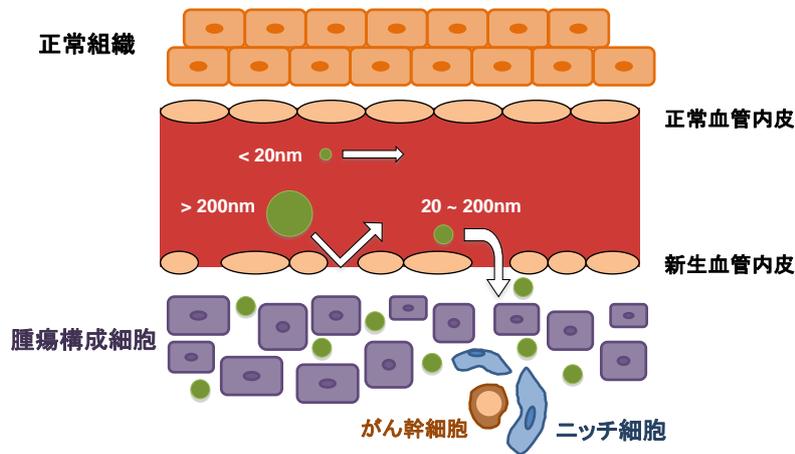


図1. EPR 効果
(Enhanced Permeability and Retention Effect)

この理論は、次の通りです。腫瘍血管の血管内皮細胞は正常組織の血管内皮細胞に比べて、その整列が不均一であることが知られています。そのため、正常血管内皮細胞間隙からは漏出しない粒子（20-200nm）でも血管外に漏出します。その結果、腫瘍組織内に粒子が蓄積していきます。現在、細胞膜と同じ材料で作られた小さな気泡（小胞）、すなわち“リポソーム”をこのような粒径にして、血管内に投与し病変部に運ぶ研究が進められています。

2010年、千葉大の田村先生らは、このリポソームの膜にICGを結合させることに成功しました。（図2）はその構造を示したものです。

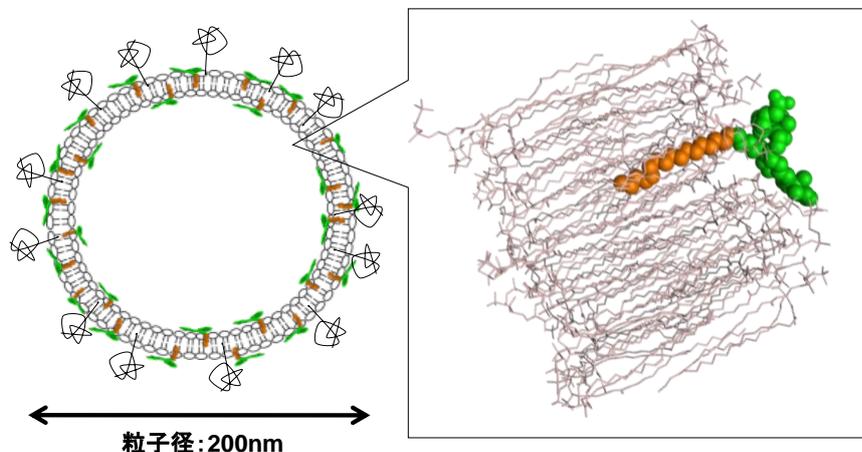


図2. ICG修飾リポソーム

本剤は通常のICGに比べて腫瘍により蓄積することが、動物実験で確認されています (図3)。

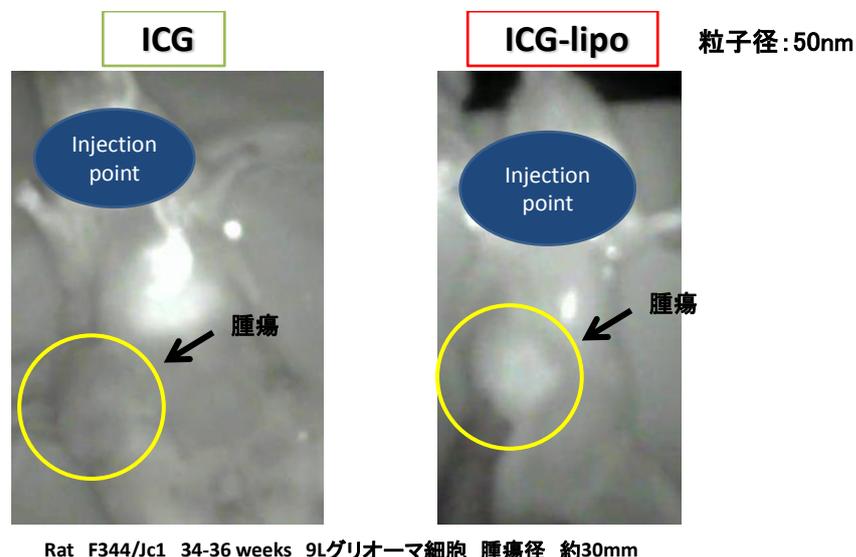


図3. EPR効果による腫瘍組織への集積

ICGに比べて、ICG-lipoの方が腫瘍(黄色枠)に薬剤(白色物)が集積していることがわかる。

本剤が腫瘍に蓄積した段階で、光照射することにより、温熱療法、光線力学療法を実施できます。さらにリポソーム内に、抗がん剤等の種々の物質を内包させることにより、より効果的ながん治療が期待できます (図4)。

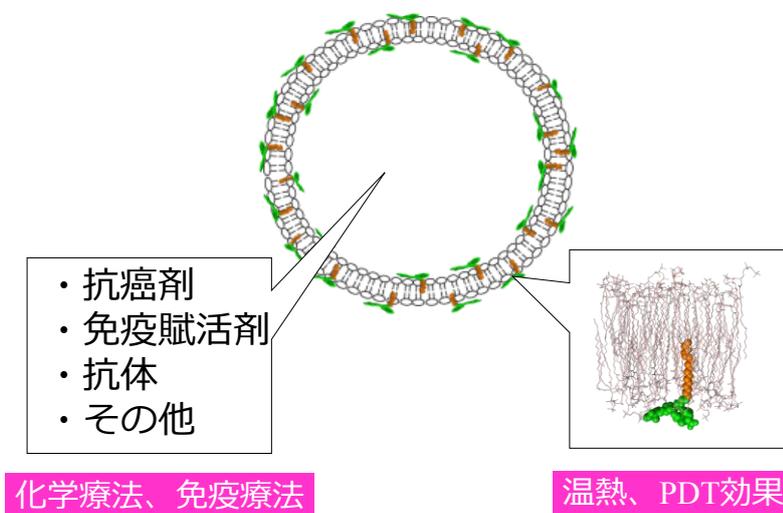


図4. ICG修飾リポソームの可能性

昨年初めより、実験動物を用いたデータを基礎に、実際の犬猫の自然発症症例に対して本治療法を実施したのでその概要を紹介します。

症例1：猫、雑、雄、15歳、4kg

稟告

数日前より左目の突出と鼻出血のため来院。(図5)は来院時の外観です。左目は瞬膜の突出と不十分な開眼が確認されます。細胞診により、独立円形細胞が多数みられたため、リンパ腫を強く疑いました。CT検査では、鼻腔内マスと眼窩への浸潤が確認されました(図6)。



図5. 症例1の処置前外観

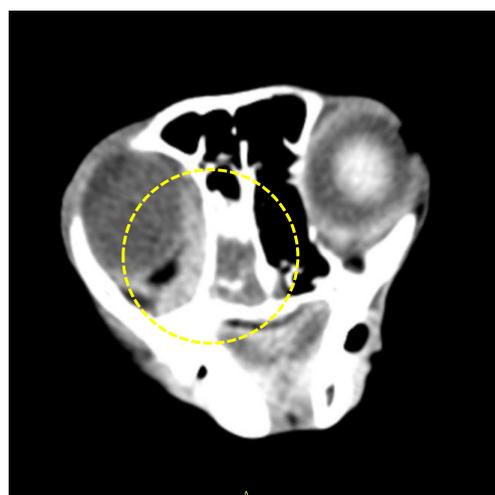


図6. 症例1の処置前CT像

鼻腔内、眼窩にマスがみられる(黄色波線内)

【治療方針および治療内容】

家族は積極的な治療は望まないとのことだったため、話し合いの結果、ICG修飾リポソーム(ICG-lipo)による治療を行うこととしました。補助療法として、丸山ワクチン(週3回)、高濃度ビタミンC療法(週2回)を併用しました。光照射は半導体レーザー(DVL-15、飛鳥メディカル)を用いて10W、2秒ON、1秒OFFの条件で20分間、週3回、計13回実施しました。ICG-lipoにはカルボプラチン(通常量の1/10量)、丸山ワクチンA液を内包しました。治療開始1週間目より鼻出血は消失し、第35病日には眼球の突出も消失しました(図7)。CT検査においても鼻腔内、眼窩のマスはほとんど消失しました(図8)。現在治療後約1年が経過しますが、再発はみられていません。



図7. 治療後35日目の外観

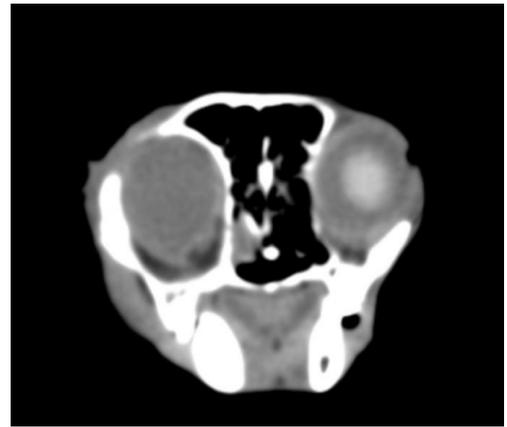


図8. 治療後35日目のCT像

鼻腔内、眼窩にマスが消失

症例2：犬、M. ダックス、♂、9歳、5.6kg

稟告

5日前に一度失神。今朝も失神し、近隣の獣医師に来院。来院時、粘膜蒼白、Ht:23%、心音不明瞭だった。精査のため本学動物医療センターを紹介されました。

【初診時検査および診断】

血液検査では、重度の貧血と肝酵素の上昇がみられました（表1）。超音波検査では、右房内マス（図9a）、心嚢水貯留、血様腹水貯留、腹壁にマス（図10）、脾腫が認められました。

以上より、脾臓由来血管肉腫の破裂および心臓転移と仮診断しました。

【治療方針および治療内容】

飼い主に脾臓由来血管肉腫の心臓転移に関しては極めて予後が悪いこと、また現時点は有効な治療法がないことを説明しました。飼い主との話し合いの結果、ICG-lipoによる治療を行うこととしました。補助療法は一切行いませんでした。飼い主が遠方の方だったため、ICG-lipoを血管内投与後、在宅治療としました。具体的には光源装置（Hyper 5000、東京医研）を貸与し、自宅で毎日左右胸壁より各20分間、腹部20分間の計60分間を光照射するよう指示しました。

【治療経過】

治療後1週間目より元気・食欲が回復してきました。初診時より3週間目の来院時には、動物は極めて一般状態は良好で、血液検査においても貧血の改善、