

## 研究成果展開事業 産学共創基礎基盤推進プログラム

### 「ヒト生体イメージングを目指した革新的バイオフォトニクス技術の構築」

#### 中間評価結果

#### 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 (京都府立医科大学 医学研究科 教授)

#### 3. 研究概要

既存の診断技術では微小転移診断は困難である。5-アミノレブリン酸 (5-ALA) は、がん細胞に蛍光物質プロトポルフィリン IX (PpIX) を蓄積する。この性質を用いた胃がんの術中表層微小転移診断 (腹膜播種、肝転移) の有用性は確認できている。しかし、リンパ節転移や深層腹膜播種、肝転移の診断は困難となっている。そこで、近赤外励起により PpIX を励起することが可能なランタニドナノ粒子 (LNP) と 5-ALA を併用することで深部の微小がん局在診断技術の開発を行う。

#### 4. 中間評価結果

##### 4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

最近、脳腫瘍に関する薬事承認を受けた 5-ALA は、今後臨床応用が広がると期待される蛍光イメージングプローブであり、より深部を観察する手法としての LNP との組み合わせはユニークな取り組みである。実用化できれば医学界のみならず、産業界に於いても優れた成果が期待できる。

全体的にはほぼ計画通りに進められている。LNP からの励起の検証、LNP の癌組織選択的な蓄積の検討など、当初計画されていなかった基礎的な補完研究も進められており、今後の臨床試験へのステージアップが期待される。LNP の安全性評価がクリアになれば、今後開発スピードが加速されると期待される。

新しく発見された PDD と同期する光線力学治療 (PDT) 効果も、興味深い。

PpIX と LNP の共存下での近赤外照射で PpIX が励起・発光されること、ポリエチレンイミン (PEI) コートの LNP が EPR 効果で腫瘍に集積されることなど *in vivo* 適用に向けた基礎研究を着実に実施している。しかし、組織深達がどの程度か、通常の PDT や PDD に使われるような赤色光との比較はなされてはいないようである。「深部」を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。

また、「深部微小がん」に対する LNP の集積が問題として残っている。

PDT に関する特許出願を 1 件行っており、知的財産の創出という点において評価できる。

#### 4-2. 今後の研究に向けて

研究課題のハードルは LNP の開発にあると思われ、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。シリカ修飾した LNP は MKN-45 細胞に取り込まれるため、抗体-LNP 複合体の開発を含め、より腫瘍集積性の高い修飾 LNP の開発を期待する。早い段階で、修飾 LNP の毒性試験を実施して頂きたい。

近赤外励起による腹腔鏡を開発するだけでなく、臨床試験に着手する計画とした点は高く評価できる。ただし、臨床適用できるかどうかは、①in vivo で 5-ALA と LNP の同時投与による励起・発光の確認ができていないこと、②LNP の安全性が確立されていることが条件であり、その確認を前倒しして進めるべきと考える。マウスに 5-ALA と LNP を同時投与して in vivo での LNP 励起による PpIX 発光を確認することは急務であると考え、そのための LNP コートや葉酸・糖との LNP 複合体の作製を早期に進めることを望みたい。

5-ALA は既に市販されており、企業との関係を明確にする必要がある。また、LNP に対して薬剤メーカーがどの程度興味を示すかが今後のポイントになると考える。現時点で薬剤メーカーの興味をヒアリングしておく必要がある。

#### 4-3. 総合評価

##### 総合評価 A

ある程度の実現可能性の見通しを得たと評価できる。

しかしながら、励起波長が長いという点以外はこれまでの PDT の技術で取り上げられてきた域を出ていない。短波長でも光強度を上げることにより深達度は上がる。波長の効果が劇的なものになるかどうか、気がかりであり、この点を明らかにしてもらいたい。

目標を腹腔鏡下での PDD/PDT への臨床応用とし、医師主導の臨床試験の開始と表明しており、実用化を期待する。

以上