



Title	腫瘍蛍光診断剤の開発
Author(s)	竹村, 健
Citation	電子科学研究, 5, 55-57
Issue Date	1998-01
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/24408">http://hdl.handle.net/2115/24408</a>
Type	bulletin (article)
File Information	5_P55-57.pdf



[Instructions for use](#)

# 腫瘍蛍光診断剤の開発

光電子物性研究分野 竹村 健

ある種のポルフィリン類が癌腫瘍集積性を示すことを利用して測定感度の高い蛍光癌腫瘍診断剤を開発した。その際蛍光性ポルフィリンに付随する光毒性を解消するために異分子ポルフィリン二量体の方法を用いた。本研究において得られた HAT-D01、TNS-P56 は光毒性の無い蛍光癌腫瘍診断剤の候補に成り得るものと思われる。

## 1 まえがき

現在、癌腫瘍診断のために、腫瘍親和性のあるポルフィリン類を用いた蛍光診断の研究が世界中で活発に行われている。これは蛍光の非常に高い検出感度に基づいている。しかし、現在まで光毒性のない腫瘍集積性の有る蛍光性ポルフィリン類の開発は成功していない。今回、我々はこの光毒性のない腫瘍集積性の有る蛍光性ポルフィリン類の開発を試み、蛍光診断薬として使用可能のある薬剤を得つつあるので、その概略について述べる。

蛍光腫瘍診断剤としての重要な条件は(1)腫瘍集積性があること、(2)蛍光を高い収率で発すること、(3)光毒性が無いことである。これまでに我々は、ある種のポルフィリン類は癌腫瘍集積性が高いことを見出してきており、光物理化学的療法増感剤、腫瘍診断シンチ剤、腫瘍診断 MRI 増感剤等の開発を行って来ている。これらはいずれも(3)の光毒性の無いことを満たすために三重項寿命  $\tau_p$  の短い化合物を用いてきた。しかしここで

問題は表記の蛍光診断剤のためには蛍光をある程度効率よく発しなければならないことである。一般的に、三重項寿命  $\tau_p$  の減少と共に蛍光強度(収率)は減少することが理論的に導かれ、いわゆる光毒性の無い蛍光物質を一分子的に見出すことは困難である。

## 2 光物理化学的挙動

図1に癌の光物理化学的療法(PDT)や診断法における光物理化学的作用の主な反応過程を模式的に示す。通常、励起された光増感色素の  $^1M^*$  状態の寿命は  $10^{-7} - 10^{-9}$  秒程度であり、一方  $^3M^*$  状態の寿命は酸素分子のようなクエンチャー(失活物質)のない場合には  $10^{-1} - 10^{-4}$  秒程度である。このような  $^1M^*$  と  $^3M^*$  の寿命の非常に大きな違いから光化学反応は  $^3M^*$  状態を経て進む場合が多い。これまでに報告されている光物理化学的療法の殆どが  $^3M^*$  を経る機構と考えられている。

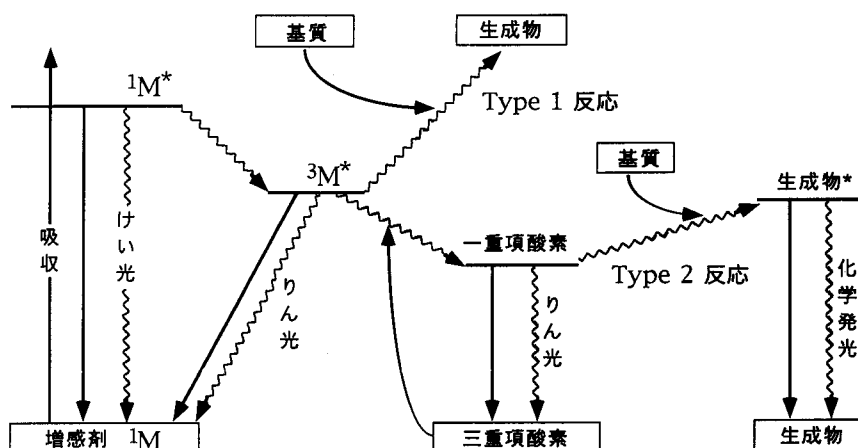


図1 ポルフィリン類の光増感におけるエネルギー緩和過程

生体組織におよぼす光化学的作用は紫外線 (< 360 nm) 照射によるピリミジンダイマー生成や、ソラレンの場合における DNA との直接的反応等を除いて、殆どが酸素化反応が主要なものである。その光酸素化反応は機構の違いから Type I と Type II に大別されている。Type I は光励起された光増感色素 M の最低三重項状態  $^3M^*$  から直接的に生体組織と反応してラジカルまたはラジカルイオンを生成し、それと溶存酸素とが反応して傷害を与える機構である。一方、Type II は光増感色素の最低三重項状態  $^3M^*$  から組織中の溶存酸素  $^3O_2$  へのエネルギー移動により一重項酸素  $^1O_2^*$  (活性酸素) を生成し、この一重項酸素が生体組織と反応して傷害を与える機構である。Type I あるいは Type II のいずれの機構にしても光誘起による反応は増感色素の最低三重項状態を経て進行する。それ故、光増感作用の効率は増感色素の最低三重項状態の寿命に大きく関係することが期待される。

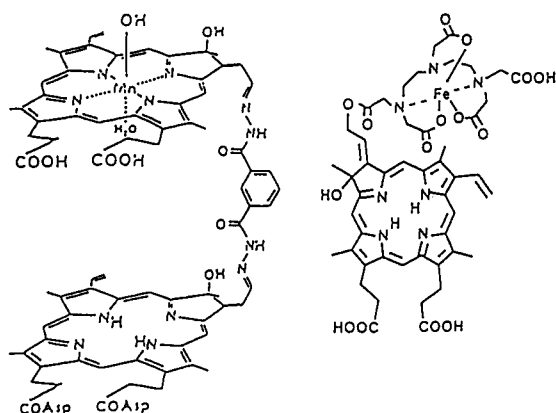


図2 HAT-D01の構造 TNS-P56の構造

### 3 スペーサーを介した異分子二量体, HAT-D01の作製

ポルフィリンへのある種の金属イオン、例えば、Fe, Co, Ni, Mn, Cu イオン等の導入は三重項寿命  $\tau_T$  を著しく短縮し、前述したように、同時に S - T の速度を著しく速めることによってこれら化合物は無蛍光性であると共に光毒性が無いことが知られている。ここでは以下  $Mn^{2+}$  ポルフィ

リン錯体を無蛍光性金属ポルフィリンの代表として以下議論を進める。無置換ポルフィリンに Mn-ポルフィリンをある一定距離近づけることによって相互作用をもたらし、その結果無置換ポルフィリンの S - T 間のエネルギー緩和速度を速める事が期待される。そこで本研究においては図2に示される様に種々のスペーサーで繋いだ化合物を合成しその分光学的特性を調べた腫瘍集積性の結果からスペーサーとして meta-phenylene をもちいた化合物を光毒性の無い蛍光腫瘍診断剤として選んだ。これを HAT-D01 と名付けた。

### 4 TNS-P56の作製

光毒性の無い事、蛍光収率がある程度高い事、この相反する性質を解消するために我々は蛍光性のポルフィリン分子と、三重項寿命を減少させ、光毒性を少なくする効果を持つ鉄金属錯体分子との結合による方法を用いた。2,3 年前に開発した HAT-D01 はその代表的な化合物の一つであったが蛍光収率の耐久性においてやや乏しく今一つの改良が望まれた。種々検討の結果、図2に目的化合物の一つの候補である TNS-P56 を示す。これらの結果、吸収波長、蛍光強度、生体組織(癌, 肝臓, 肺, 腎臓)集積性(図3)等から判断して狙った通りの結果を得た。

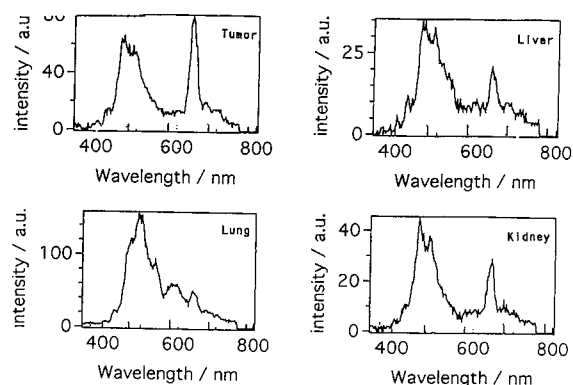


図3 TNS-P56の蛍光強度

---

[参考文献]

- [1] Takemura, T et al., Photochem. Photobiol. 50, 339-344 (1989)
- [2] Takemura, T et al., Photochem. Photobiol. 54, 683-688 (1991)
- [3] Takemura, T et al., Photochem. Photobiol. 55, 137-140 (1992)
- [4] Takemura, T et al., Photochem. Photobiol. 59, 366-370 (1994)
- [5] Takemura, T et al., Bios Europe '97. Hotel Londra, San Remo, Italy, 4-8 Sept. (1997).