



IPS 教員インタビュー

## “普通にあるもの”で、がん細胞を殺傷する新技術

「がん治療」と「工学」。先端医療機的设计・製造ならまだしも、実際の臨床では接点が無さそうな2つの領域を結びつけようとしているのが、情報生産システム研究科の高橋淳子教授だ。しかも、特殊な機器や高価な抗体医薬品などを用いるのではない。植物や動物が作り出しているアミノ酸の一種と、大学病院や各地の拠点病院の多くに設置されている汎用の放射線治療設備という、“普通にあるもの”を使って、がんを根治しようという研究内容だ。

### 外側からだけでなく、内側からもがん細胞を攻撃

日本人の2人に1人が最低1度は罹患し、約3人に1人の死因となっている「がん」。現在、手術、化学療法（抗がん剤など）、放射線療法が『がん治療三本柱』とされており、このうち放射線療法は、切除困難ながん種（脳腫瘍や頭頸部悪性腫瘍など）の治療で多用されている。ただ、体外から放射線を照射する際、“標的”であるがん細胞に到達する手前の組織や、がんの周辺臓器まで放射線曝露を受けるのが難点で、治療に必要なだけの放射線を照射出来ない、もしくは治療には成功したものの、周辺臓器の障害が後遺症となって現れるケースも少なくない。

「外側からだけでなく、内側からもがん細胞を攻撃することができれば、根治の可能性が高まるはず…と考えたのが、現在の研究のスタートラインです」と、高橋教授。研究の概要は、アミノ酸の一種である「5-アミノレブリン酸 (5-ALA)」由来の放射線増感物質をがん細胞内に蓄積させ、それに対してX線を体外照射することで、がん細胞を内側から攻撃しようというものの。

「レーザー光と光増感物質とを組み合わせた『光線力学療法 (PDT)、光線力学診断 (PDD)』というがん治療法は、日本でも一部の種類のがんに対して行われています。ただ、レーザー光をがん細胞に当てるためには、体表や内腔のがんである必要があります。もしくは臓器を露出させるために切開したり、脳腫瘍であれば頭蓋骨を部分切除する開頭手術を行ったりしなければなりません」。そこで、生体への透過性が高いX線やγ線と放射線増感物質との物理化学反応を利用する放射線治療法を『放射線力学療法 (RDT)』と定義して、その実用化に向け、研究を続けているところだ。



### がん細胞にだけ蓄積される「PpIX」が決め手となる



高橋教授が放射線増感物質を生成させる“材料”として選んだ「5-ALA」は、ヒトはもちろん多くの動植物が自身の細胞内で産生しているアミノ酸の一種。かなり以前から植物の成長促進剤、健康食品や化粧品などにも活用されている、まさに“普通にあるもの”の代表格だ。これを経口摂取すると、正常細胞内に取り込まれた5-ALAは酵素による代謝合成を受けて「プロトポルフィリンIX (PpIX)」に変化。血中の鉄分子と結合することで、ヘモグロビンの原料であるヘム (Haem) になる。ところががん細胞は、過剰な5-ALAがあるとPpIXを一時的に蓄積する性質を持っている。このメカニズムは完全に解明されているわけではないが、がん細胞は、ワールブルグ効果という正常細胞とは異なる代謝系を有しており、ヘムを合成出来ない。そのため、PpIXが、がん細胞特異的に蓄積すると考えられている。

「PpIXの存在は以前から知っていて、光に反応する特別な性質を何かに使えないものか…という思いが、いつも頭の片隅にありました。たまたま職場に放射線の研究者が近くにいる、放射線を当てたらどうなるのだろうと試してみると、活性酸素の生成が増強されることが判ったのです」（高橋教授）。

通常、放射線との応答が期待できるのは重金属であり、生体内の有機化合物に対する放射線の作用はあまり知られていない。そのため、高橋教授も最初は、放射線によって発光するシンチレータとPpIXとを組み合わせた実験を行ったが、活性酸素の生成に関してはPpIXだけが反応していることが判明。「偶発的な発見と言って良いですね。でも、その発見が、放射線力学療法実現に向けたエンジンになりました」。PpIXから活性酸素を発生させることを利用した放射線力学療法の国内特許は、高橋教授の研究チームが取得した。しかし、新発見を速やかに治験に移行させるのは、簡単なことではない。

### 細胞実験・マウス実験でも細胞の損傷が明らかに

活性酸素の全てが、必ずしも“悪役”というわけではない。呼吸によって取り入れられた酸素のうち数%は活性酸素に変化し、体内の様々な成分と反応しながら細胞間のシグナル伝達などの役割を担っているからだ。ただ、細胞が活用できる量を超えると、それは一転して遺伝子を損傷し、細胞死を招く物質となる。

高橋教授の研究では、5-ALA由来のPpIXに放射線を照射することで、活性酸素の中でも特に反応性が高く酸化力も強い「 $\cdot\text{OH}$  (ヒドロキシルラジカル)」や「 $\text{O}_2\cdot^-$  (一重項酸素)」が多量に発生。培養がん細胞でも悪性黒色腫 (皮膚がん) 細胞を移植したマウスの場合でも、細胞の損傷やDNAの二本鎖切断による細胞分裂異常が明らかに多くみられた (下段の「論文掲載写真」参照)。

「放射線治療はがん細胞だけでなく正常細胞も損傷する“諸刃の剣”です。5-ALA由来のPpIXをがん細胞に蓄積させ、がん細胞の放射線に対する感受性を高めることにより、がん細胞を選択的に攻撃します。生体毒性の高い薬品を体内に入れるようなリスクはありません。照射する放射線量も、通常の放射線治療に用いるレベルの線量です。近年は、陽子線療法やBNCT (中性子捕捉療法)、重粒子線治療など、高度な放射線療法が次々と実用化されているが、「そうした特殊な設備が無くて、私たちが研究している放射線力学療法は、汎用型の設備で十分。全て“普通にあるもの”を用いるので、より多くの医療機関で、効果の高いがん治療を受けられるようになる…。それが、研究の目標です」。

前述のように、「放射線に対して生体内の有機化合物が反応する」という考え方は、従来無かったものなので、それを明示した査読付きの論文もほとんど見当たらない。そのため、高橋教授の研究内容を放射線の研究者たちに報告しても、『その反応は一体何なのですか?』といった質問が返ってくるが多いそう。

PpIXが放射線に反応することを証明するため、有機化合物を1万種類準備して、放射線照射による活性酸素の生成を、1つひとつ確認する実験も行ったという。実は高橋教授自身、約20年ほど前にがんの診断を受け、放射線療法を受けた経験を持っている。その際、「もしも再発しても、耐容線量の観点から同じ部位には放射線療法は受けられない」と主治医に告げられた時から、放射線療法のあり方を自分自身で変えたいという思いが芽生えたという。だからこそ“普通にあるもの”にこだわっている。

がん治療は年々進歩しており、高橋教授の研究と同様の『がん細胞だけを攻撃する』手法も、ナノ粒子や、莫大な開発費が必要な抗体医薬品など、さまざまな手法が研究されている。ただし、それらを“がん細胞だけ”に到達させる方法が確立されていないので、早期の実現は難しそうだ。

その点、高橋教授の放射線力学療法は、5-ALAを経口摂取して一定時間後には、がん細胞にだけPpIXが蓄積する。それを放射線で狙って撃つだけなのだ。どんなに放射線治療装置の開発が進んだとしても、正常細胞の中に浸潤したがん細胞だけを狙いうちるのは不可能だ。

ちなみにPpIXは光増感物質でもあり、生体への侵襲が比較的小さい青色レーザーでも蛍光を励起することができるという。これを応用し、開腹あるいは腹腔鏡手術、開頭手術などを選択した際、取り残しや転移したがん細胞を5-ALA由来のPpIXによって探す、『光線力学診断 (PDD)』は特に脳腫瘍の術中診断ではかなり普及している。より安全で、よりの確ながん治療を、より多くの医療機関で…。高橋教授の研究が臨床の場で活用される日が望まれる。



「放射線を用いる実験」と聞いて、危険性も難度も高い実験内容…と考える学生も多いそうだが、「近年の放射線実験装置は、安全かつ電子レンジ並みの手軽さで操作できます。安心して研究に参加してほしいですね」と、高橋教授は語る。

