

がん細胞を術中で検出する 新規蛍光プローブの開発

東京大学 大学院医学系研究科 教授
浦野泰照



研究の背景

がんは、1981年以来、日本人の死因第一位となっている疾患で、その克服が最も急がれている病気の一つです。現在、がん治療抗体を含む抗がん剤療法や放射線治療法など、数多くの方法が用いられていますが、比較的早期のがんであれば、外科手術によってがん部位を完全に取り除く方法が、現在でも最も良い予後を期待できる治療法の一つといえます。

がんの外科手術の成功に、がん部位の形状、位置を正確に知ることは非常に重要です。現在までに、主に術前のがん可視化手法としてCTやPET、MRIといった技術が開発されていますが、検出できるがんのサイズの限界は1cm程度であり、また術中にごく少量のプローブをスプレーするだけで、数十秒～数分程度でがん部位が選択的に蛍光を発するようになる技術であり、その実用化が強く期待されています(図2右)。

研究の成果

我々はヒト患者体内の微小がん部位を、術者が術中に短時間で検出できる手法の確立を目指し、蛍光法に基づく可視化技術の開発を行いました。この達成には、元々は非蛍光性である有機化合物であり、これががん細胞の特徴を認識することで蛍光性へと変化する機能性分子(蛍光プローブ)の設計・開発が必須となります。まず我々は初期の光物理有機化学研究において、光誘起電子移動と呼ばれる原理を精査し、フルオレセインなどの生体適合性の高い可視光～近赤外蛍光色素の蛍光特性を精密に制御し、目的の蛍光プローブを論理的に精密設計する手法を確立しました(図1左上)。さらに、この原理に基づいて、各種細胞内生理活性物質を選択的、かつ高感度に検出する蛍光プローブ群を開発したほか(図1)、一部のがん細胞が持つ特徴を可視化する蛍光プローブの開発にも成功しました(図2)。特にごく最近確立した、がん細胞に特徴的なプロテアーゼ活性の高感度検出を可能とする蛍光プローブに基づく手法は、術中にごく少量のプローブをスプレーするだけで、数十秒～数分程度でがん部位が選択的に蛍光を発するようになる技術であり、その実用化が強く期待されています(図2右)。

今後の展望

開発に成功した蛍光プローブの活用により、術者が正確にがん部位を把握することができるようになるため、これまでは見逃されていた微小がんであってもその確実な切除が可能となり、がん再発のリスクが劇的に軽減されることが期待されます。さらに近年では、開腹を必要とする外科手術から、より負担の少ない内視鏡・腹腔鏡を用いた摘出術へのシフトが

加速しており、この術式ではがん部位の可視化は必須であるため、本技術の波及効果は極めて大きいものと考えています。

ヒト患者体内にできるがん細胞の性質は、培養細胞とは大きく異なるものと予想されるため、どのがんならば有効な可視化を達成できるかを検証する目的で、実際の摘出ヒトがん組織での有効性の検討を現在行っています。さらに開発したプローブ設計原理を拡大適用し、光を当てることでがん細胞のみを選択的に死滅させることが可能な、機能性光線力学療法プローブの開発も現在鋭意遂行中です。

関連する科研費

- 平成12-13年度 奨励研究(A)「フルオレセイン類の蛍光On/Off原理の解明とその蛍光プローブ創製への応用」
- 平成13-15年度 特定領域研究(C)「がん細胞中でのみ機能する、全く新しい原理に基づいた化学療法剤の開発」
- 平成19-22年度 基盤研究(A)「励起緩和過程の精密制御に基づく、抗がん機能性医療分子の創製」
- 平成20-21年度 特定領域研究「in situがん細胞特性診断を可能とする蛍光プローブの開発とその応用」
- 平成20-24年度 新学術領域研究(研究領域提案型)「活性酸素シグナル応答機構の解明を目指した新規蛍光プローブ・イメージング技法の開発」

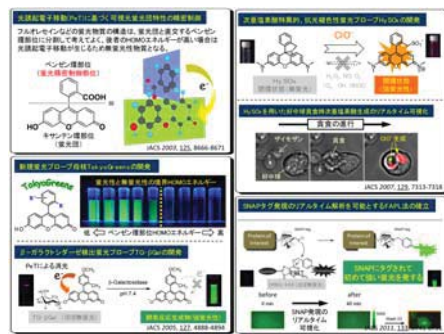


図1 独自に確立した蛍光プローブの論理的設計法と、これに基づく各種蛍光プローブの開発、生細胞応用



図2 がん細胞の特徴を可視化する蛍光プローブの開発とその応用による高選択的、迅速in vivoがんイメージングの実現

(記事制作協力:日本科学未来館科学コミュニケーター 水野 社)