

45. 新しく開発した酵素標的・増感放射線療法 KORTUC の臨床応用の現状とその展開

小川恭弘、久保田 敬、植 博信、宮武加苗、田所導子、都築和宏、刈谷真爾、西岡明人、横田典和、佐々木俊一、福本光孝、西森 功、池田光徳、佐野栄紀、岡林雄大、花崎和弘 高知大学医学部・同附属病院 KORTUC 研究グループ

1. 研究の背景と目的：わが国では年間約 65 万人が新しく癌に罹患し、うち約 20 万人の患者に対する放射線治療はリニアックのエックス線・電子線を主力に行われており、わが国には約 800 台ある。その効果の 3 分の 2 は生体内の水の放射線分解によって生じたラジカル反応に基づいており、これを固定する酸素の欠乏や過酸化水素を分解する抗酸化酵素ペルオキシダーゼ/カタラーゼが存在すれば効果は 3 分の 1 にまで減弱する。したがって、リニアックは数 cm 以上の大きな腫瘍はもちろん、種々の肉腫や悪性黒色腫、多型性神経膠芽腫などには無力である。われわれは、リニアック放射線抵抗性腫瘍を高感受性に変換することを目的とし、エックス線抵抗性の骨肉腫細胞株 HS-0s-1 に対して培養液に低濃度の過酸化水素を添加することにより、容易に放射線誘発アポトーシスを起こさせることに成功し、この細胞株には多量のペルオキシダーゼが含まれていることを証明した (Ogawa Y et al. *Int J Mol Med* 12: 453-458, 845-850, 2003. 14: 397-403, 2004)。これに基づき過酸化水素を用いて腫瘍組織のペルオキシダーゼ/カタラーゼを分解し局所に酸素を発生させる新しい酵素標的・増感放射線療法 KORTUC を開発し、KORTUC I として倫理委員会の承認のもとに表面に病巣が露出した局所進行・再発悪性腫瘍を対象に過酸化水素水ガーゼを放射線治療時に病巣を被覆して用い、その著明な局所効果を証明した (Ogawa Y et al. *Oncol Rep* 19: 1389-1394, 2008)。

2. 方法：マウス腫瘍を用いた実験により、過酸化水素の効果を保持させるために種々の支持体について検討し、過酸化水素にヒアルロン酸を混和することが最も好ましいことが明らかとなり、局注用の放射線増感剤が誕生した (徳廣ら)。この最大量 6 ml を、週に 1~2 回、放射線治療の直前に主に超音波ガイド下に腫瘍局所に注入した。

3. 結果：KORTUC II は 50 例以上に実施し 70%以上の症例で著効を得、うち 21 例は乳癌の新患であり手術なしでの乳房温存療法を行い平均経過観察期間 15.2 ヶ月の現在、局所再発は認めていない (Ogawa Y et al. *Int J Oncol*, in press, 小川恭弘ほか. *臨床放射線* 53: 1133-1140, 2008)。KORTUC III は進行肝細胞がんの 4 例に施行し、KORTUC IV は局所進行膵臓がんに対して開創での局所増感+1 回大量電子線照射 (増感・開創照射) として行いこれまでに施行した 4 例はいずれも生存中である。

4. まとめ：過酸化水素を用いた放射線増感については、約 40 年前に過酸化水素の動脈内投与の報告があり、あまり効果がなかったためか、その後、この方法は消滅した。われわれが開発した腫瘍内局注法は、ヒアルロン酸の出現とともにパワードプラー超音波や最新の CT (MDCT) など、最近の科学技術の進歩によって可能になったものと言える。