



大阪科学・大学記者クラブ 御中  
(同時資料提供先：文部科学記者会、科学記者会)

2022年3月29日  
大阪市立大学

## 卵巣がん完全切除に向けた新たなナビゲーター！ 小さながんでもはっきり見える蛍光試薬を開発

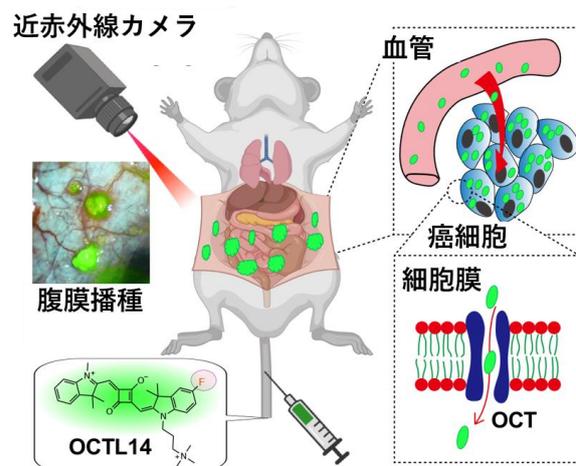
### <本研究のポイント>

- ◇卵巣がん治療では、未だに術者の眼と手によってがん組織を識別するため取り残す可能性がある
- ◇手術前に血管内に投与することで手術中に小さいがんでもはっきりと見える蛍光試薬を開発。

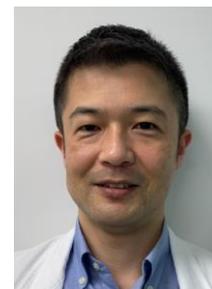
<概要> 大阪市立大学大学院医学研究科女性病態医学の福田武史講師はハーバード大学、ジョージア州立大学との共同研究により、近赤外線レーザーを照射することで卵巣がん細胞を手術中に可視化する新しい蛍光色素を開発しました。本成果は、2022年2月23日（ドイツ時間）にドイツ化学会誌である「*Angewandte Chemie*」誌に掲載されました。卵巣がん治療において手術で病巣を完全に切除することは、治療成績を向上させるための最も重要な因子です。

近年、がんや組織をはっきりと標識することができる蛍光ガイド手術は、腫瘍の局在を明らかにすることで取り残しを減らし、外科的な腫瘍切除成績を向上させる技術として注目を集めています。今回本研究グループは、近赤外領域に蛍光を持つスクアライン色素の化学構造や電荷に修飾を加えることで、高輝度で安定した卵巣がん指向性のある蛍光色素 OCTL14 の開発に成功しました。OCTL14 を卵巣がん腹膜播種マウスモデルに投与したところ、投与 24 時間後まで 1 ミリ以下の微小な腫瘍組織を検出し、その蛍光ガイド下での手術では肉眼だけに比べて多数の腫瘍の除去が可能でした。OCTL14 は低分子蛍光色素分子であり、比較的簡単、安価に大量合成も可能であり広い臨床応用にも適しています。

この蛍光物質が将来的に認可され、手術に応用されると、産婦人科医による卵巣がんの手術成績を向上させ、女性患者の予後を改善する画期的な新技術となることが期待されます。



近年卵巣がんの治療は様々な分子標的治療薬の登場により日々進歩しています。しかし治療成績向上に最も大事なことは手術による完全切除です。今回開発した蛍光色素を用いることで、腫瘍の局在をよりはっきりさせることができ、卵巣がんの完全切除の達成を助け、卵巣がん患者の予後を改善することが期待されます。



福田 武史講師

## ■掲載誌情報

雑誌名： Angewandte Chemie (IF=15.4)

論文名： Fast and Durable Intraoperative Near-infrared Imaging of Ovarian Cancer Using Ultrabright Squaraine Fluorophores

著者： Takeshi Fukuda, Shinya Yokomizo, Stefanie Casa, Hailey Monaco, Sophia Manganiello, Haoran Wang, Xiangmin Lv, Amy Daniel Ulumben, Chengeng Yang, Min-Woong Kang, Kazumasa Inoue, Masahiro Fukushi, Toshiyuki Sumi, Cheng Wang, Homan Kang, Kai Bao, Maged Henary, Satoshi Kashiwagi, Hak Soo Choi

掲載 URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.202117330>

## <研究の背景>

卵巣がん患者の予後を改善する最も重要な要素が手術による病巣の完全切除です。医学が進歩している現在でも、手術中のがんの場所や正常組織との境目は、未だに術者が眼で見るか触って確認する方法に頼っていますが、現実にはがんや正常組織を見たり触ったりするだけで区別するのは簡単ではありません。卵巣がんは治療開始時点で腹腔内に小さい腫瘍が散らばる播種という状態が多く、このような1ミリ以下の微小な病巣まできれいに切除することが大切です。

手術中のがんの場所をくっきり蛍光で標識する蛍光ガイド手術は、腫瘍の局在を明らかにすることで外科医の助けとなり、腫瘍切除成績を向上させる技術として注目を集めています。しかし、現在認可されている数少ない蛍光色素は腫瘍集積性に乏しい上、薬物動態に改良の余地があり、さらに毒性により実臨床での効果や実用性に大きな限界があります。

## <研究の内容>

今回本研究グループは、近赤外領域に蛍光を持つスクアライン色素の化学構造や電荷に修飾を加えることで、高輝度で安定した卵巣がん指向性のある蛍光色素を開発しました。合成、検討したスクアライン派生蛍光色素の中で、フッ素を持つ OCTL14 は血清タンパクとの結合能が低いいため標的組織に迅速に分布し、細胞膜上の有機カチオントランスポーターを介し卵巣がん細胞内へ迅速に取り込まれ、リソソームに集積することでがん細胞内に保持されることが判明しました。また OCTL14 を卵巣がん腹膜播種マウスモデルに投与したところ、投与 24 時間後まで 1 ミリ以下の微小な腫瘍組織を検出し、その蛍光ガイド下での手術では肉眼だけに比べて多数の腫瘍の除去が可能でした。OCTL14 の薬物動態を調べたところ、がん細胞に取り込まれなかった OCTL14 は素早く胆汁や尿を介して体外に排泄され、そのことによりがん細胞と周辺組織とのコントラストが付きやすく、また毒性が低いこともわかりました。

さらに、異なる波長の蛍光を発する色素と OCTL14 を併用することで、尿管など機能的に重要な正常組織とがん組織を同時に検出することが可能であることも明らかにし、卵巣がん手術を含む婦人科手術の際の合併症の一つである尿管損傷のリスクを減少させつつ、腫瘍の完全切除を手助けし迅速かつ正確な手術の遂行に貢献できることも証明しました。

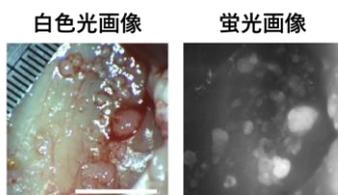


図1. OCT14による癌の検出

蛍光画像において白色の部分が蛍光が観察された部位。腹膜上に存在する大小さまざまな癌に蛍光が観察される。

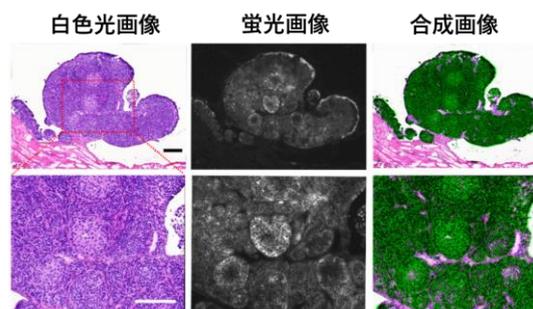
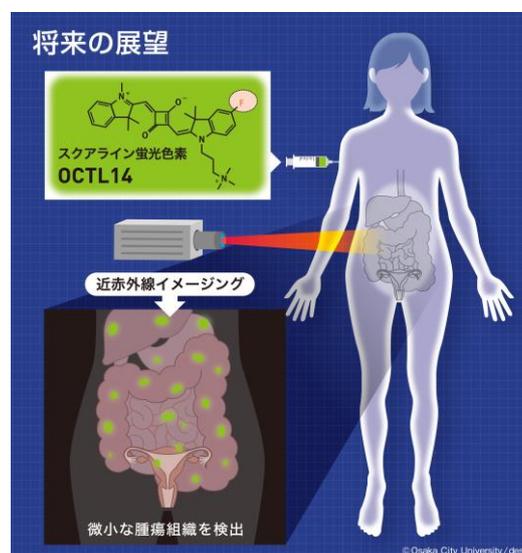


図2. 癌と周辺組織の顕微鏡像

白色光画像において紫の部分が癌組織、赤色の部分は正常組織。蛍光画像において白色の部分が蛍光が観察された部位であり、癌組織のみ白色となり蛍光が観察される。合成画像において蛍光が観察される部位を緑色で表しており、癌組織のみ蛍光が観察されることがよく分かる。

### <今後の展開>

OCTL14は小さな分子で、比較的簡単、安価に大量合成が可能で、臨床応用にも適しており、広く普及すると期待されます。近年手術は腹腔鏡などによる非侵襲的な方法が主流になってきている上、ダビンチ・システムなどを使ったロボット手術が増えると、手術のナビゲーション技術の重要性は増すと期待されています。しかし現在のところ医薬品として認可されている蛍光物質はICG含め数個と限られており、選択肢が少ないことがこの技術の限界となっています。卵巣がんのような女性特有の疾患に対する新しい診断、治療法の開発は遅れがちですが、この蛍光物質が将来的に認可されて手術に応用されると、卵巣がんの手術成績が向上し、卵巣がん患者の予後が改善されることが期待されます。



### <資金情報>

本研究は、ハーバード大学医学部／マサチューセッツ総合病院の計画研究の一部として行われました。

- 米国立衛生研究所 (R01EB022230) 「Image-Guided Drug Delivery for Pancreatic Neuroendocrine Tumor」
- 米国立衛生研究所 (R01HL143020) 「Nanochelation Therapies for Iron Overload Disorders」

報告された蛍光物質は、研究を主導したハーバード大学医学部／マサチューセッツ総合病院、化学合成を主導したジョージア州立大学により特許出願されております。

#### 【研究内容に関する問合せ先】

大阪市立大学大学院医学研究科 女性病態医学  
担当：福田 武史  
TEL：06-6645-3862  
E-mail：takeshif@med.osaka-cu.ac.jp

#### 【ご取材に関する問合せ先】

大阪市立大学 広報課  
担当：<sup>かみしま</sup>上嶋 健太  
TEL：06-6605-3411  
E-mail：[t:koho@ado.osaka-cu.ac.jp](mailto:t:koho@ado.osaka-cu.ac.jp)