

登録番号: 10033

光感受性物質ポルフィリポプロテインを用いた光線力学療法の細胞内ダイナミクス観察

谷中 淳^{1,2}、黒川 宏美^{3,4}、上柳 舞弓花¹、武内 修¹、松井 裕史³、重川 秀実¹

1) 筑波大学数理物質系、2) タカノ(株)、3) 筑波大学医学医療系、4) フィコケミー(株)

ポルフィリポプロテイン(PLP)は、近年開発された高い生体適合性と腫瘍選択性を持ったナノ粒子状物質であり、これまで PDT および PDD における高性能な光感受性物質として研究されている[1]。我々の研究において、細胞レベルでは細胞小器官のどこに蓄積するかにより、活性酸素種(ROS)で破壊される細胞小器官が変わり、PDT の効果に差が現れることを報告している[2]。PLP はファゴソーム膜に集積し、PLP を投与した細胞のファゴソームは PDT によって破壊されることを観察しているが、このメカニズムだけではガン細胞に高い効果を発揮する理由を説明することができない。本研究では、PLP が持つ、(1) ファゴソームへの取り込みの選択性の高さと、(2)ファゴソーム膜に集積した状態でも十分な発光強度を示し、細胞内におけるファゴソームの局在場所を特定できることを利用し、ラット胃粘膜から分離された上皮細胞 RGM1 と、RGM1 から樹立したラット胃粘膜由来ガン様変異細胞 RGK1 におけるファゴソームの違いと光照射時のファゴソームのダイナミクスの違いを明らかにすることを試み、光感受性物質として PDT への有用性を顕わにした[3]。

共焦点超解像顕微鏡を用いて観察した結果、PLP は RGK1、RGM1 共にファゴソームに集積するが、ファゴソームの大きさとファゴソームの集積場所が異なっていることが分かった。1 分間光照射中におけるファゴソームのダイナミクスを観察したところ、RGK1 のファゴソームにはリソソームが結合しファゴリソソームとなった後、50 秒まで変形しながら球形を維持していたが、その後破壊した。このことから、光照射により発生した 1 重項酸素がファゴソーム膜を酸化し、50 秒後にファゴリソソームが破壊され、内部の加水分解酵素や ROS などが漏れ出し、細胞に障害を与えていると考えられる。一方、RGM1 のファゴソームでは、0-10 秒で周辺ファゴソームが融合し、サイズの大きいファゴソームへ変形し、破壊することはなかった。この際、ファゴソームにはリソソームが結合していないので、ROS や加水分解酵素が細胞内へ漏れ出すことはないため、細胞に障害を与えることがない。これが RGK1 と RGM1 における PDT の効果の差を生じさせる要因である。

[1] Lou, J. *et al. Nanophotonics* **10**, 3279–3294 (2021).

[2] Kamiyanagi, M. *et al. International Journal of Molecular Sciences* **23**, 13140 (2022).

[3] Taninaka, A. *et al. Communications Biology* **6**, 1212 (2023).