

放射線増感剤

SQAP

M.T.3 Inc.

坂口謙吾

# がん治療法

- \* 外科療法
- \* 放射線療法
- \* 内科療法



発展が期待される！

# でも線量が強過ぎる

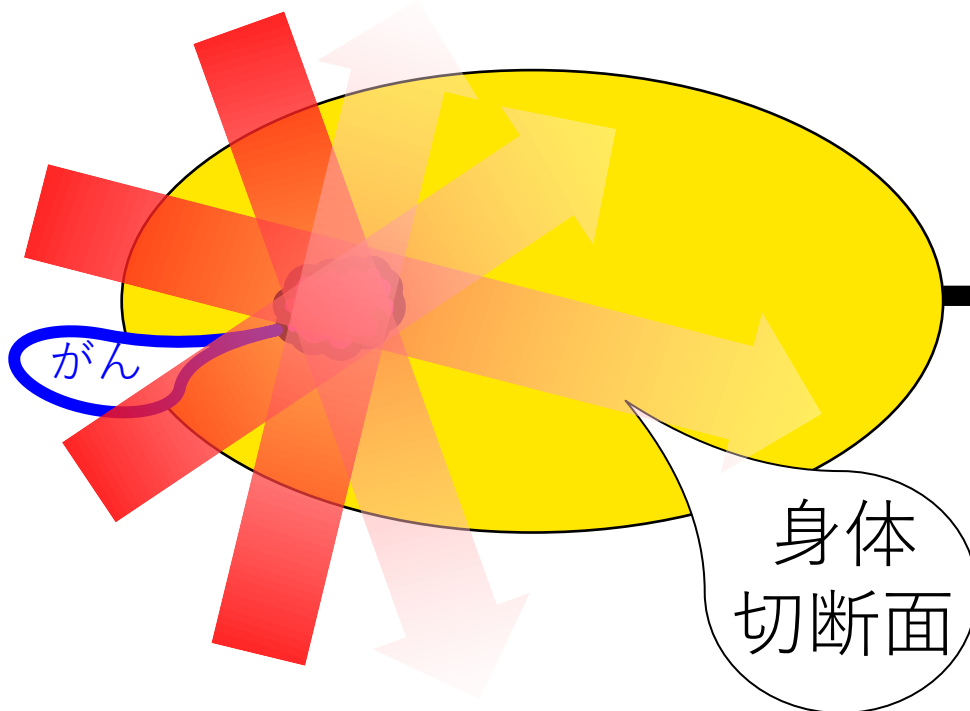
\* がん治療(部分照射・小分け): 計 32~60Gy

\* 積算被曝限界量: 計 60Gy

再発には **×**

部分被曝

全身被曝  
致死量 5~10Gy



助剤の開発

無毒な

放射線増感剤

がん集積

低線量

放射線

正常細胞

がん細胞



無毒な  
放射線増感剤  
がんに集積

そんな都合の良い物質があるのか？

ありました！

紅藻スギノリ  
から発見



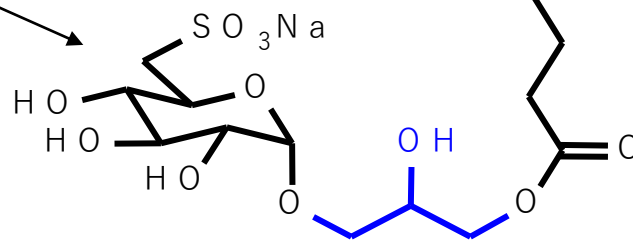
糖脂質 **Sulfo**Quinovosyl**A**cyl-**G**lycerol  
(**SQAG**)

抽出



経口だと食品

**グルコース**



$C_{18}$ -脂肪酸  
(**ステアリン酸**)

分子式:  
 $C_{27}H_{51}NaO_{11}S$   
分子量: 606.74

舐めると甘い

SQAGには  
強力な放射線増感作用  
がある

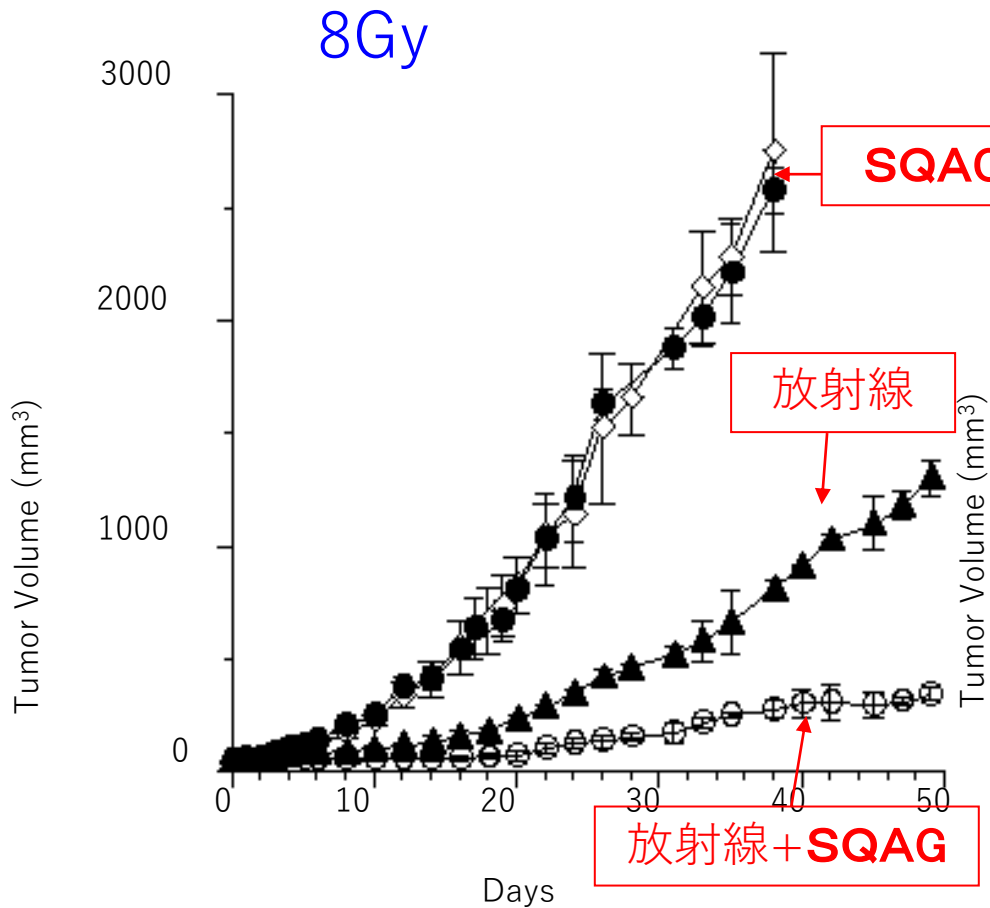
静脈注射

増感率  
 $ER \geq 3.0$

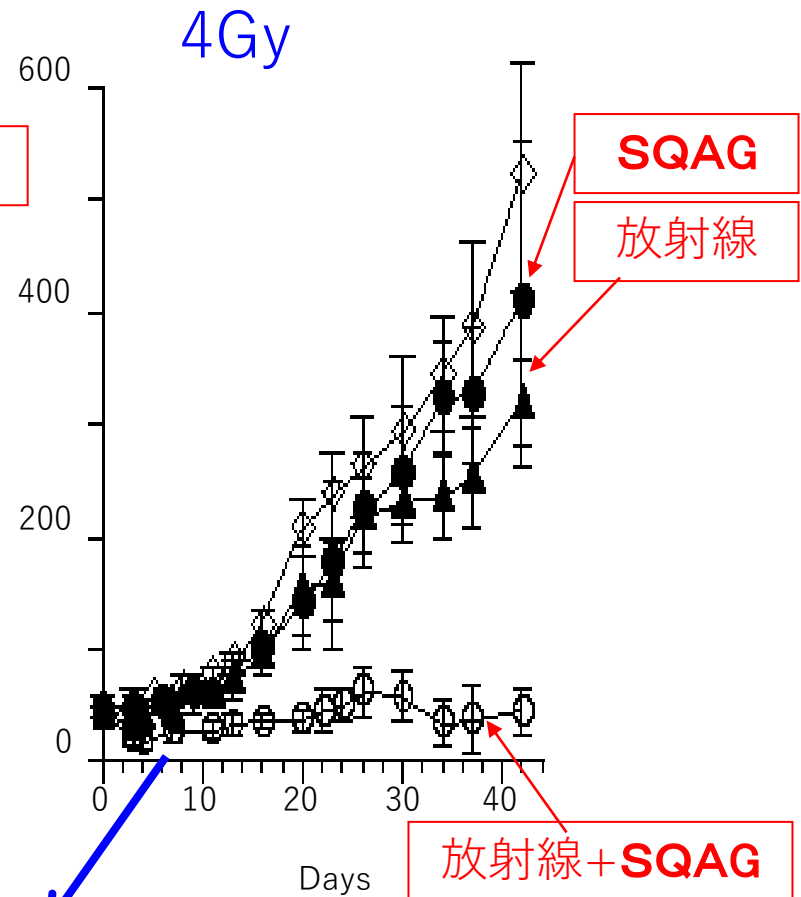
未だかつてない  
驚異的数値

しかもがんに集まり  
極めて低毒性

## TE8 ヒト食道上皮がん

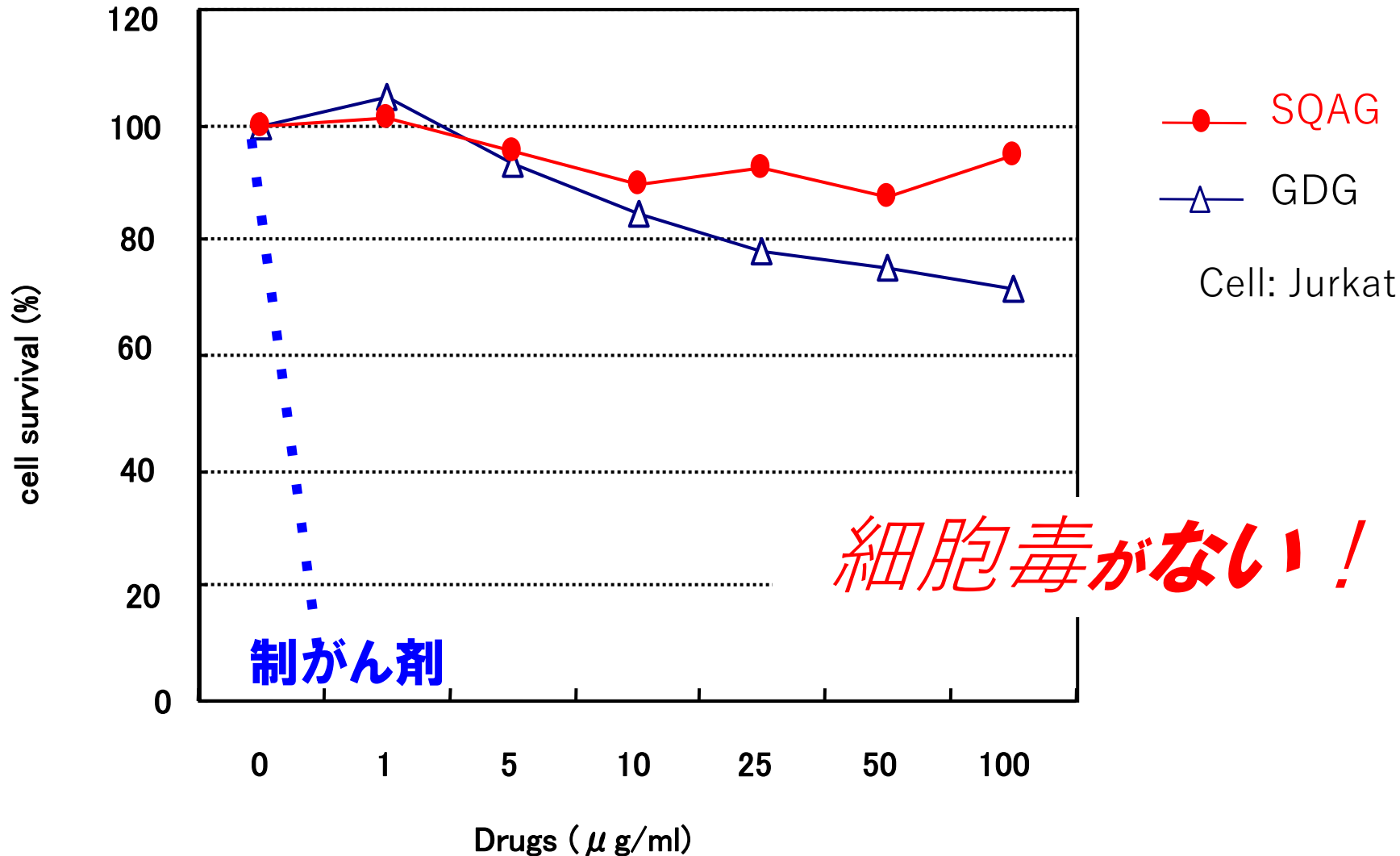


## A549 ヒト肺腺がん



2Gyでも同じ

# 細胞毒性テスト



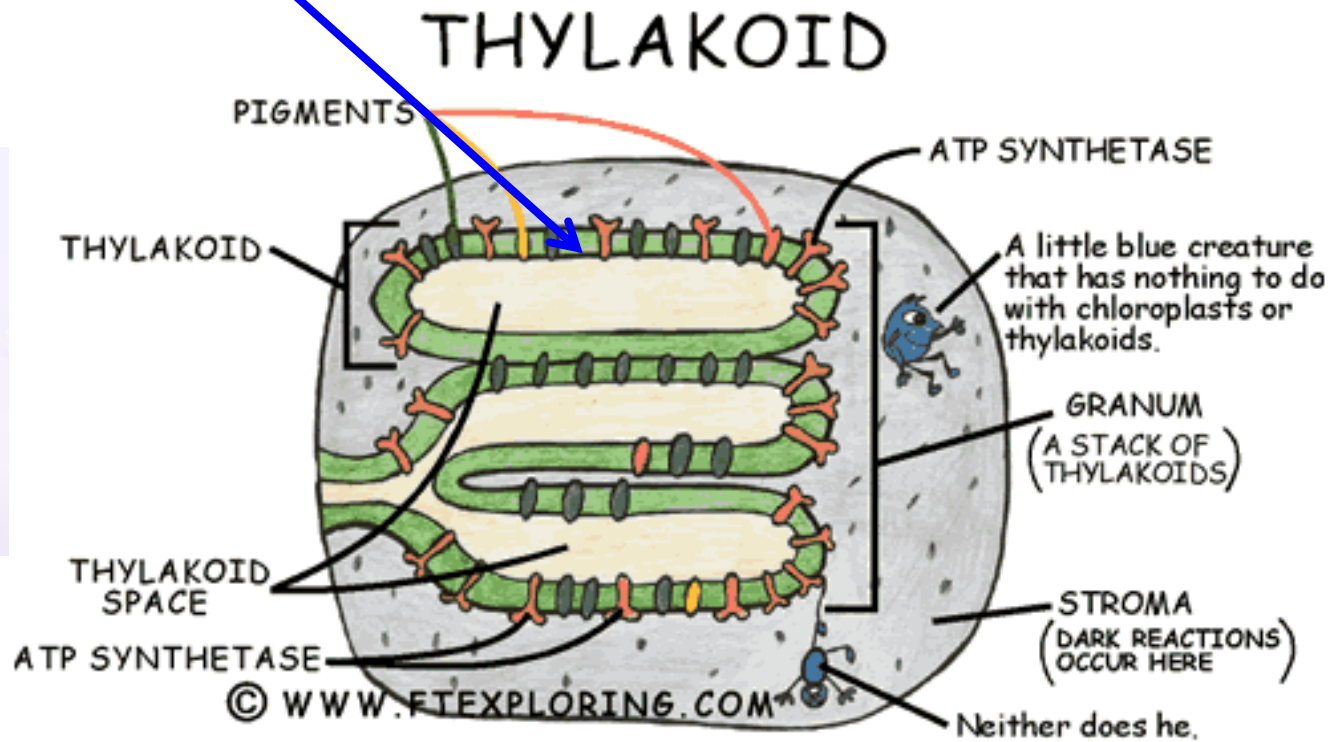
アメリカ国立がん研究所(NCI)でテスト

存在場所

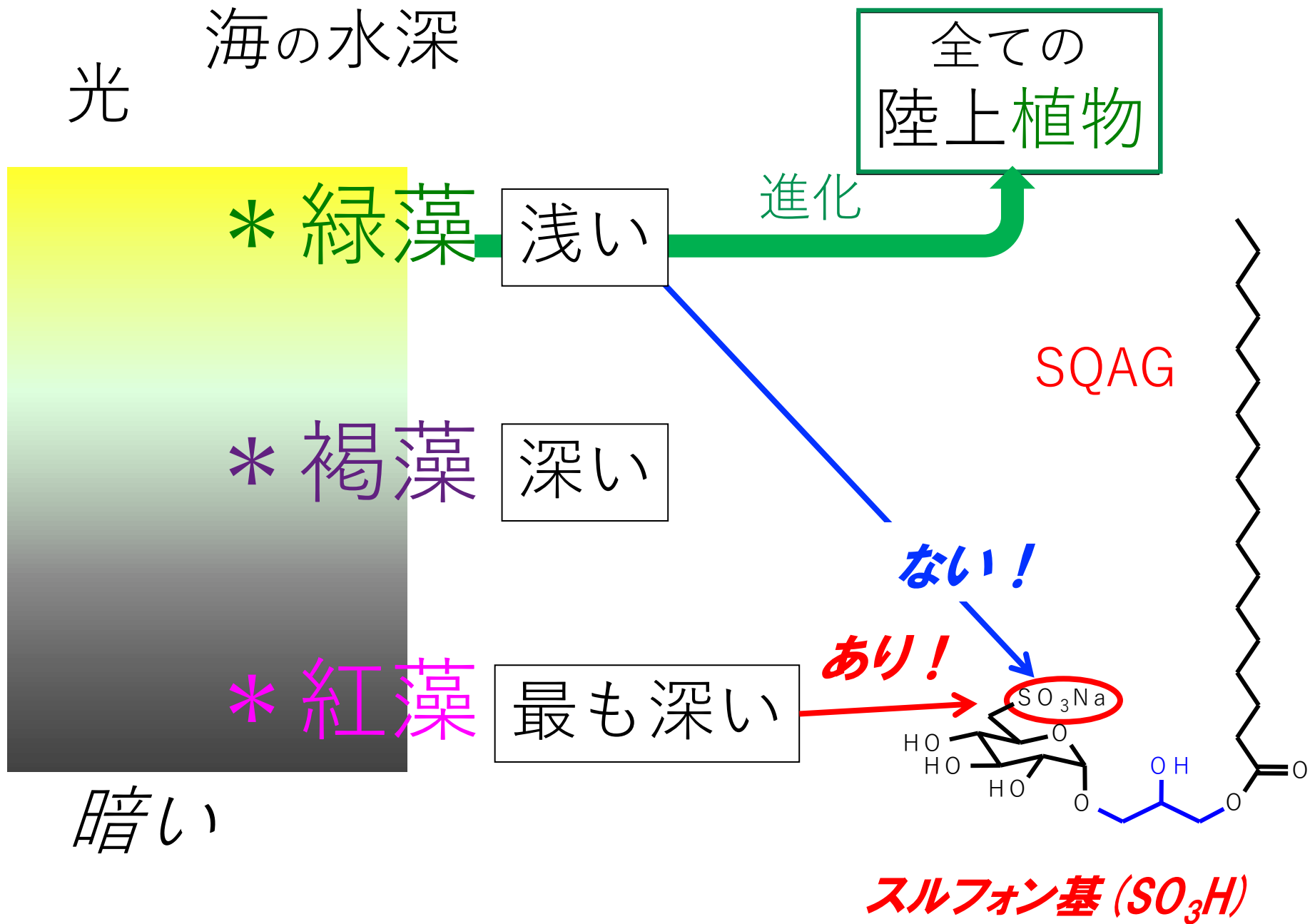
SQAG

紅藻の葉緑体膜の糖脂質

紅藻スギノリ



暗い海底で  
海藻の葉緑体膜に張り付き  
光に敏感にする



光

海の水深

\* 緑藻

\* 褐藻

\* 紅藻

暗い

必死に光集め

SQAG

放射線

SQAGは葉緑体膜を  
光に敏感にさせる物質

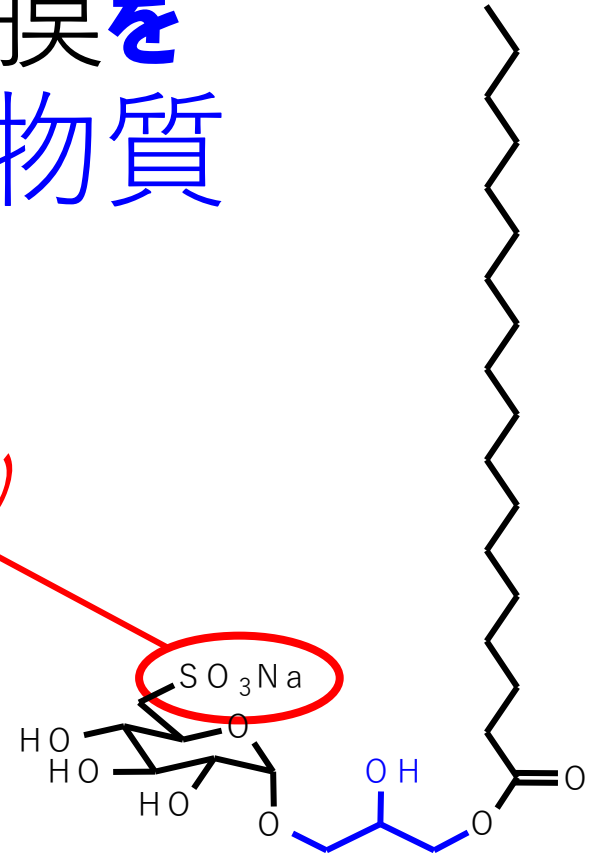
//

放射線

スルホン基 ( $\text{SO}_3\text{H}$ )  
が必須

紅藻のみ

緑藻・高等植物にはない



そして

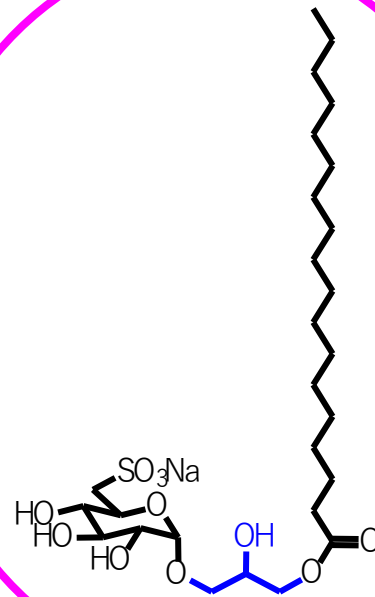
SQAGはがん表層に滞留

がん表層抗原  
 $sLe^A$ ,  $Le^x$ ,  $SM3$   
(糖鎖)

粘着

がんを集まる

がんだけ増感



# 最初に分かった効果

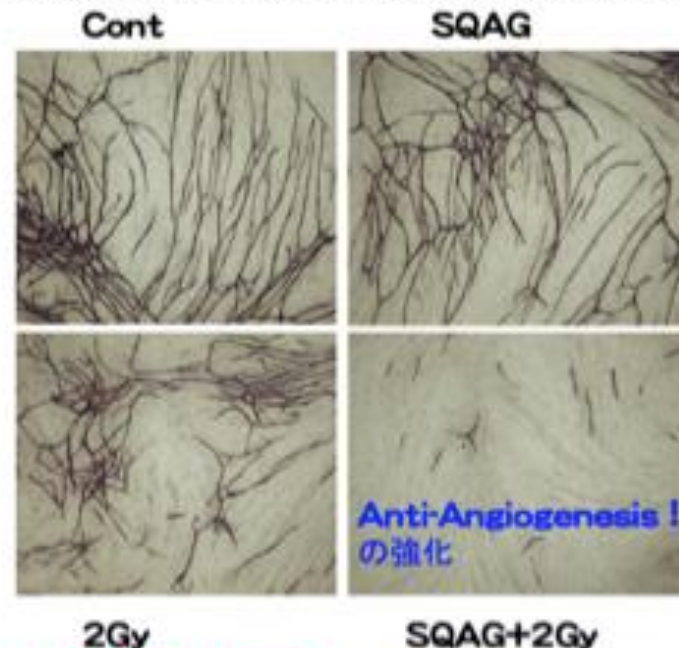
人の肺癌



1、**SQAG**は**がん**に**集まり**  
**がん**が**X線**に**敏感**になる

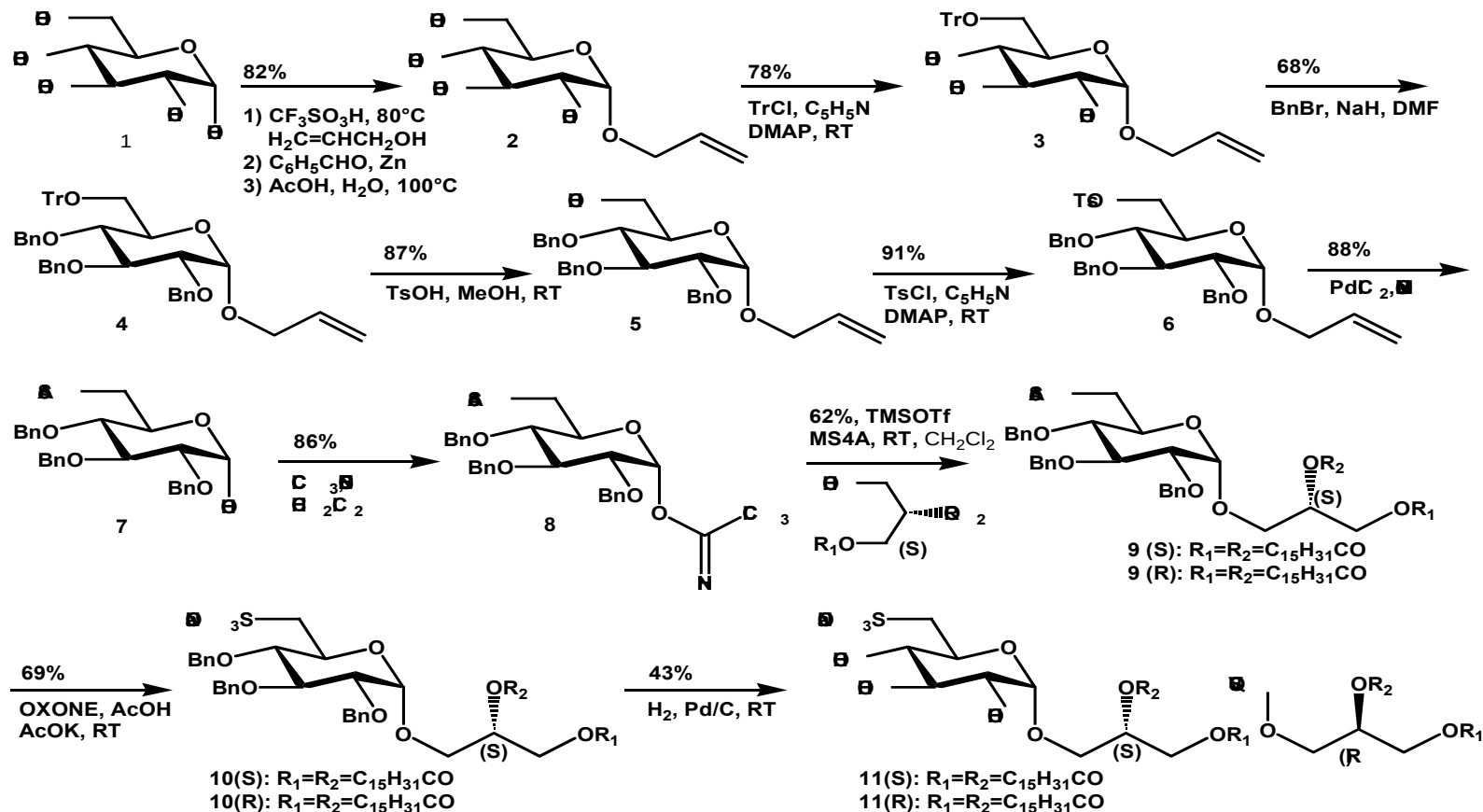
2、**がん組織**の中の**血管新生**を  
**阻害**する

SQAG/X線による血管新生阻害効果 (Huvec)



強力な**放射線増感**作用！

# 化学合成に成功（大量生産可）！



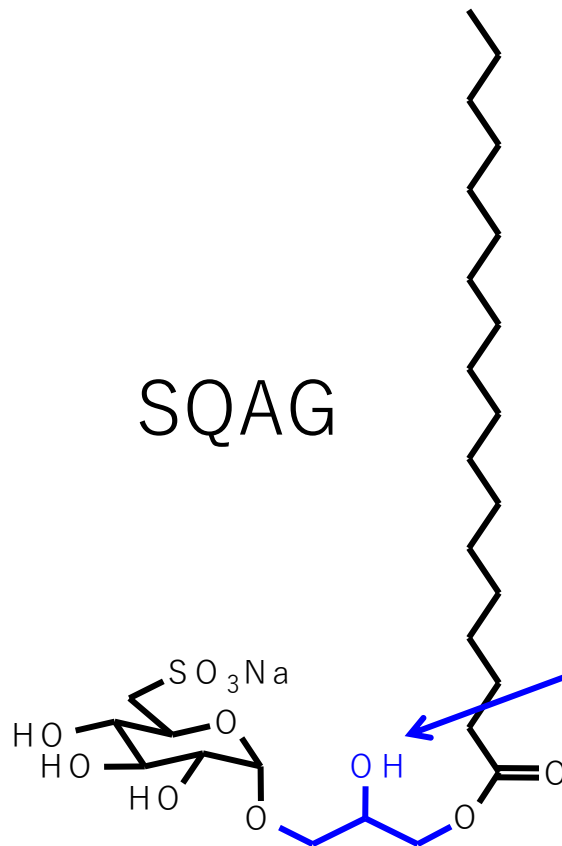
天然物は大抵ここでストップ  
 量産が不可



奇跡的に  
 突破！

# SQAGの毒性試験

## 人への対応薬 (GLP/GMP) の化学合成品



このOHがあると  
脂肪酸が共鳴移動

厚労省PMDA審査を  
通過出来ない

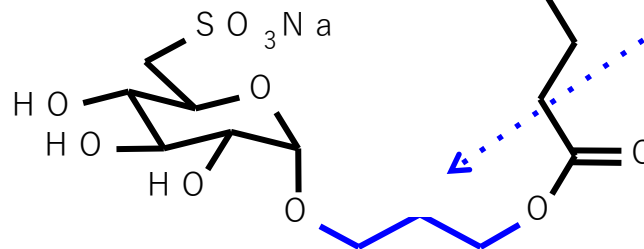
**ジアステレオマー効果**

# SulfoQuinovosylAcyl-Propandiol (SQAP)

全てを再実験してSQAGと  
全く同じ性質であることを確認

化学的に  
プロパンディオール  
に変える

OHを除去



# SQAPの放射線増感作用 (EBC-1)

放射線照射のみ



SQAP + 放射線照射



増感率  
 $ER \geq 3.0$



作用すべて、  
SQAGと同じ  
(確認)

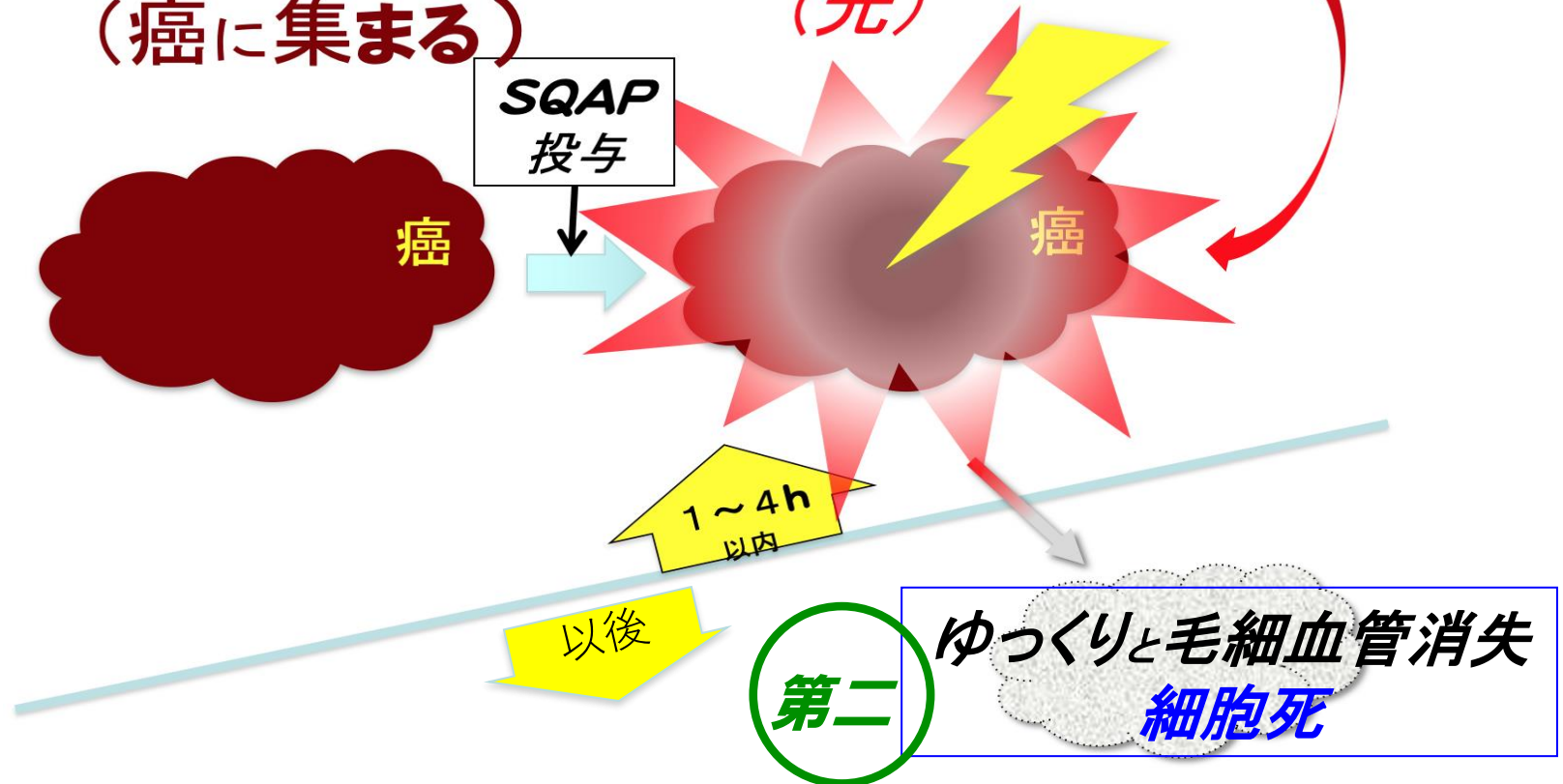
強力な放射線増感作用！

# SQAP

がんだけ増感する理由

第一

固形がんだけ放射線に敏感  
(癌に集まる)



(がんが集まって)

- \* 放射線(光)に敏感になる
- \* 毛細血管新生阻害

それにしても **効き方が強力!**

- ・ 広範な**固形がん腫**に対して**相乗**効果あり
- ・ 1回照射線量: $1/4 \sim 1/6$ 以下に減少

\* 更に何か? ○○○

調べた  
あった!

# SW480 Xenografts

SQAP

SQAP

CD31

$\alpha$ -SMA

merge

DAPI

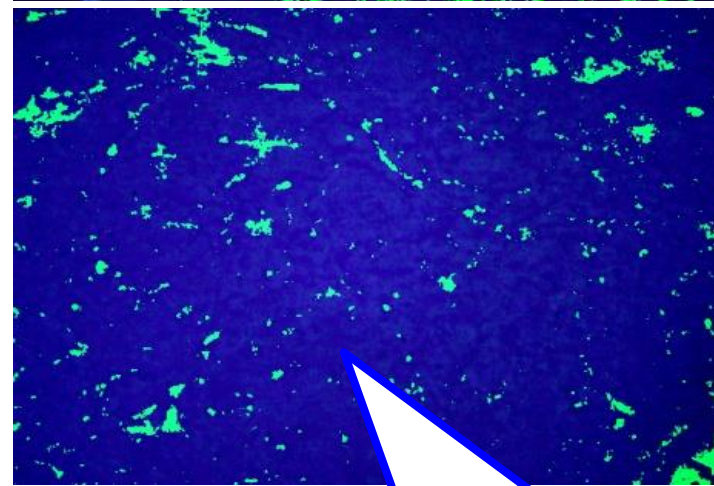
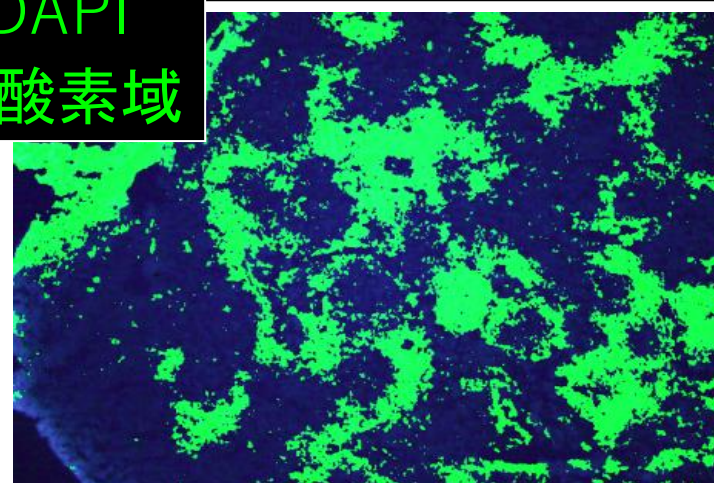
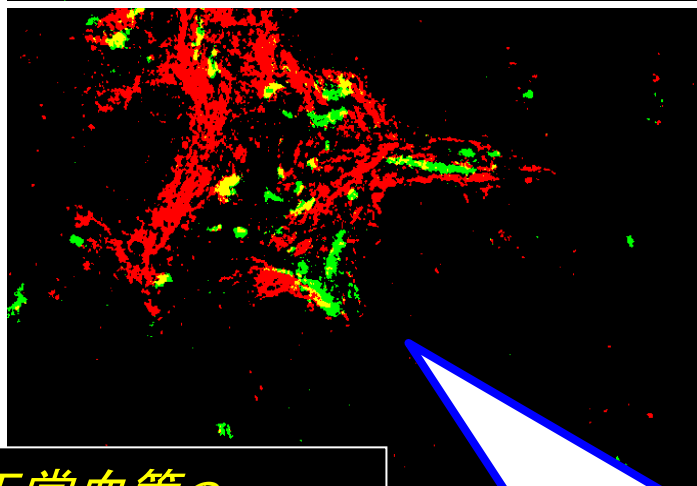
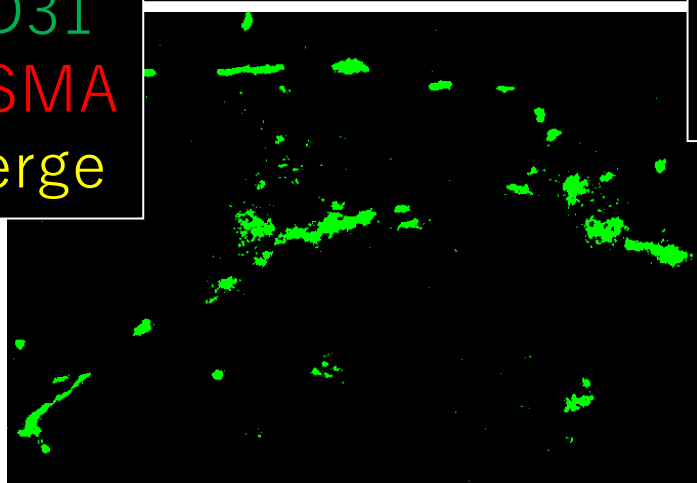
低酸素域

72 h

正常血管の  
ペリサイト組織の新生

一時的に正常血管  
が出来る

一時的に高酸素  
になる



毛細血管新生阻害の直前に  
**再酸素化**が起きる  
(がん血管の正常化)

**アメリカ**国立**がん**研究所 (NIH/NCI)  
と共同研究

## 2-1. EPR oxygen imaging and MRI (Apparatus)

↑  
当時の最新型  
ここしかなかった



### Homemade EPR imager

Spacially monitoring the oxygen distribution in solid tumors by  
OX063 probe injection (*i.v.*) and  
visualize as a  $pO_2$  map

2-3 hours/scan  
¥ 20,000/scan

*J. Clin. Invest.* **118**, 1965 (2008)



### Bruker MRI (7T scanner)

Scanning the tumor anatomy to  
coregister the  $pO_2$  map

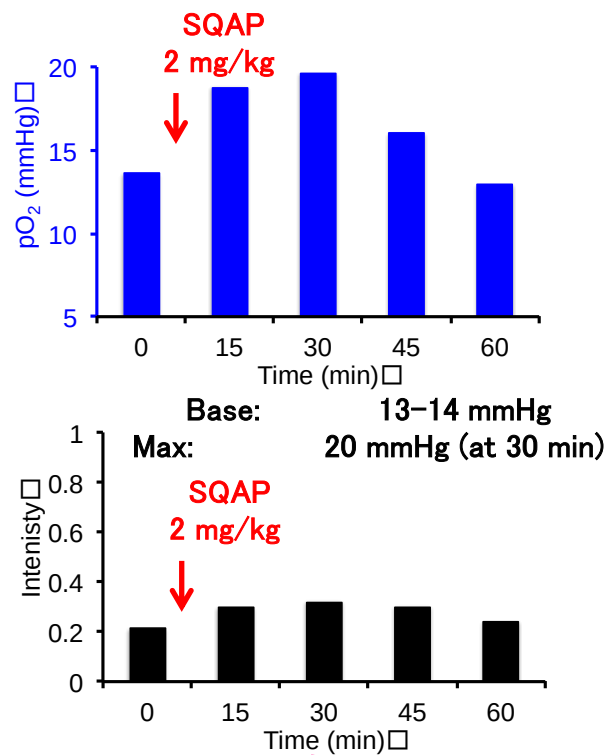
Noninvasively detect the therapeutic  
response after treatment  
(T2 map, blood volume, perfusion)

1-2 hours/scan

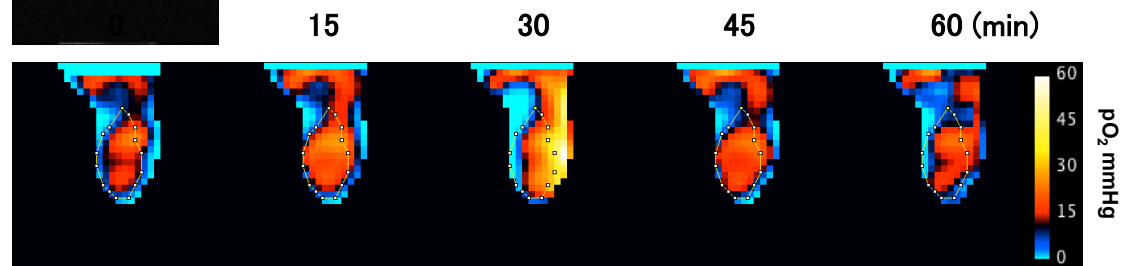
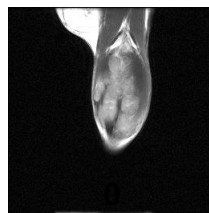
# SQAPによる腫瘍の一時的再酸素化 (pO<sub>2</sub> intensity map)

## A549/nude mouse 1

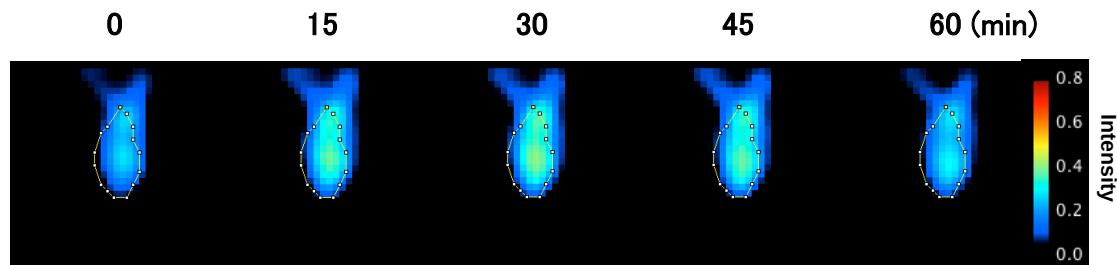
Day14 (370 mm<sup>3</sup>)



T2W anatomy

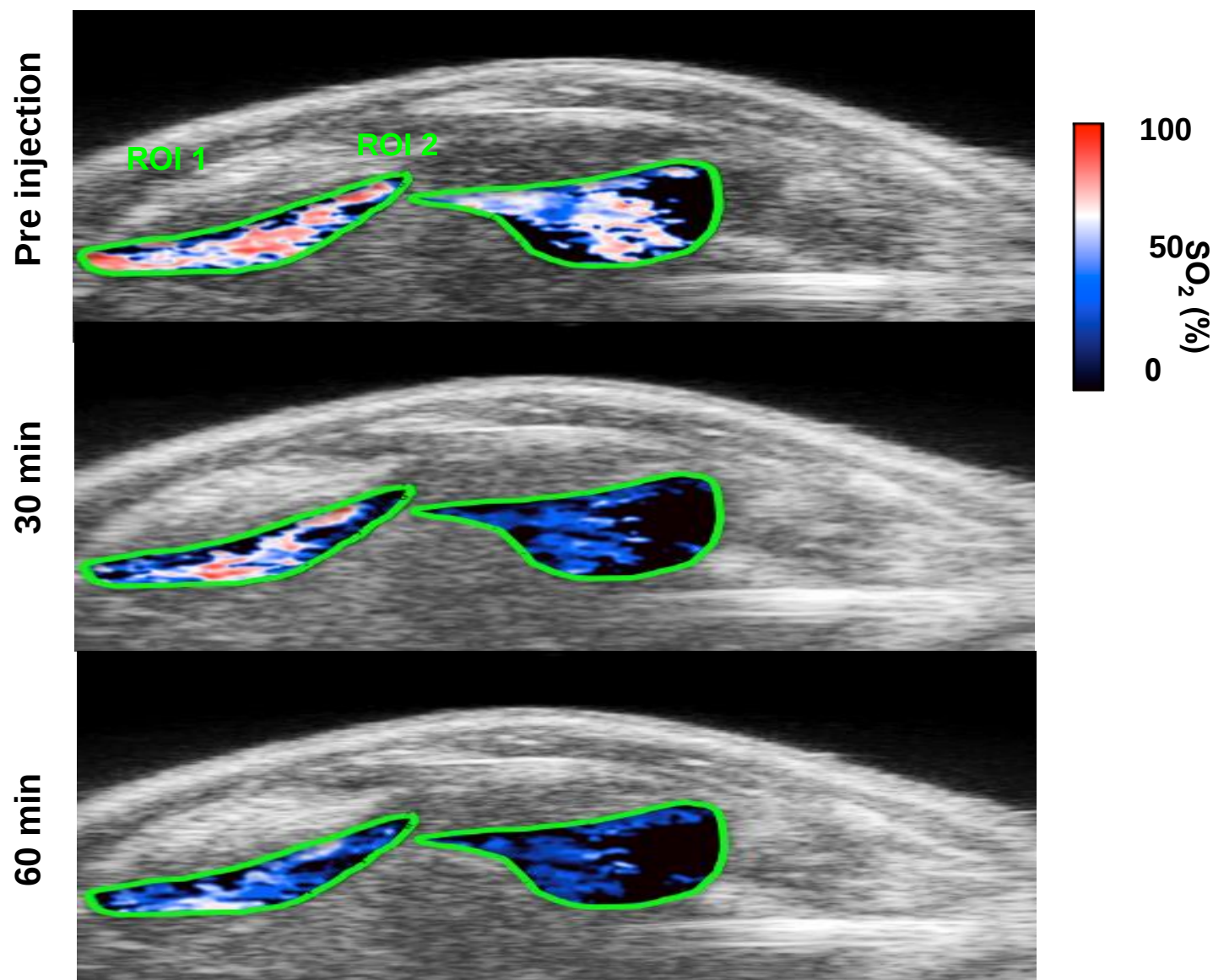


Average 1500 (4m50s/scan)



癌の中だけ、一時的に再酸素化する！  
(その瞬間だけ、放射線の効きが劇的に良くなる)

# アメリカ国立がん研究所 (NIH/NCI) データ SCCVII tumor [500 mm<sup>3</sup>]



SO<sub>2</sub> : Hemoglobin oxygen saturation

Oxy Hb : Oxyhemoglobin

Total Hb : Oxy Hb + Deoxy Hb

$$\text{SO}_2 (\%) = \frac{\text{Oxy Hb}}{\text{Total Hb}} \times 100$$

# アメリカ国立がん研究所 (NIH/NCI) データ

がんの中の $pO_2$ 量 (血液中の酸素分圧)

- 1、SQAP (2 mg/kg) でがんの中だけ $pO_2$ が増える (平均5~6mmHg)
- 2、増えるタイミングは投与後30分~1時間
- 3、がんの基礎 $pO_2$ とは無関係に上昇
- 4、動物種によって差はない

要するに

がん塊だけ $O_2$ 分圧 ↑

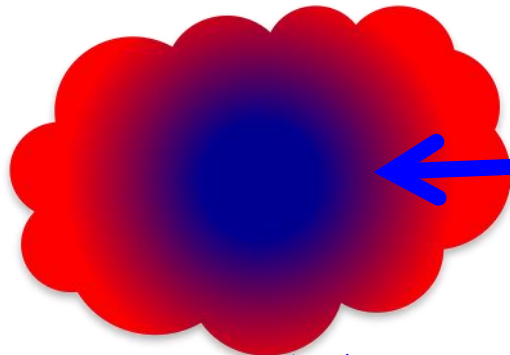
# 末期がん

がんの大きさ：600g超

X線・ $\gamma$ 線：無効

こぶし大

理由：



固形がん

深部の低酸素化

放射線が効かない

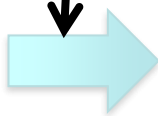
もう一つ

# 固形がん内部が再酸素化

固形がん

癌

SQAP  
投与



癌

第三

極めて  
効果的に効く

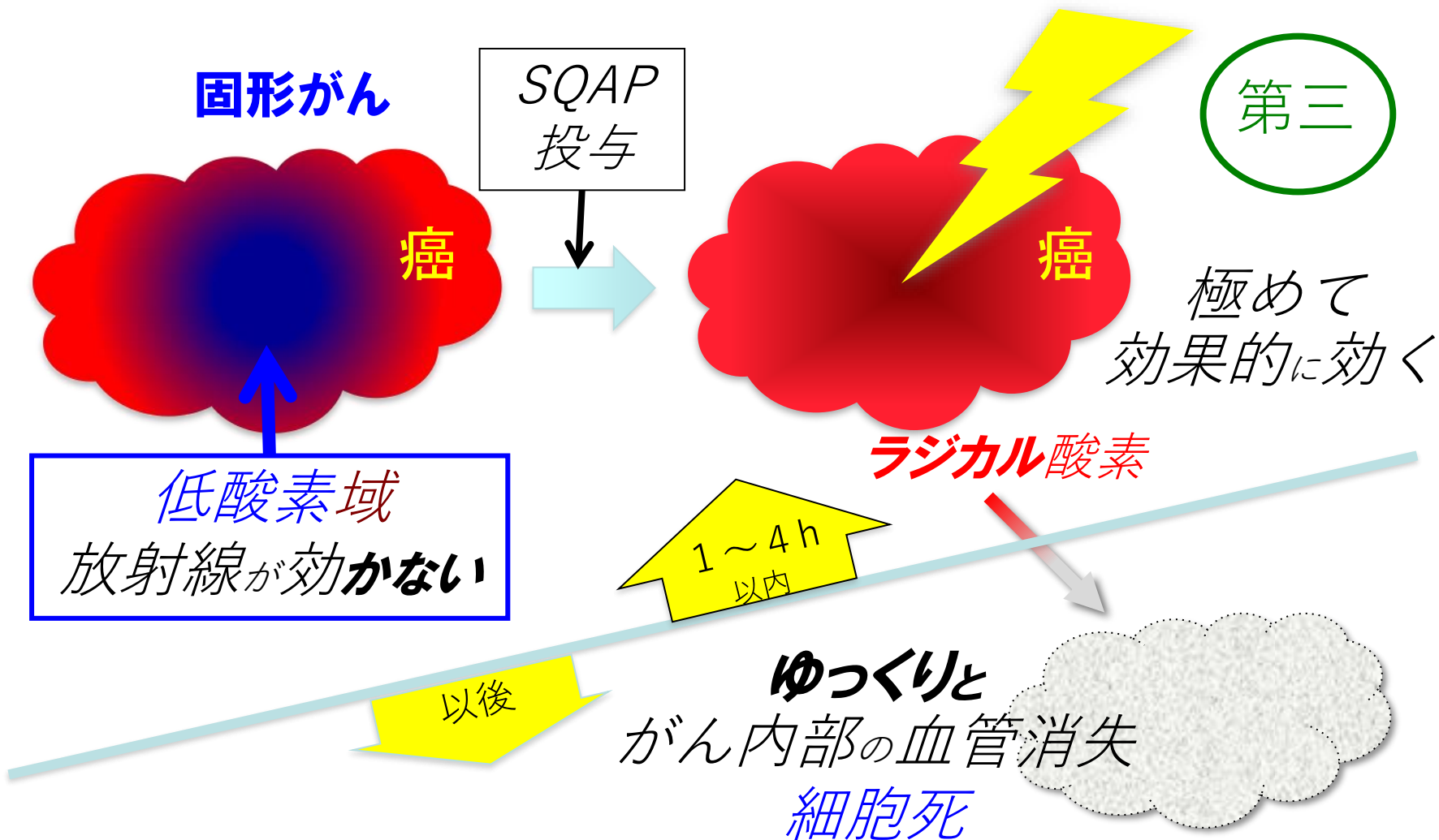
ラジカル酸素

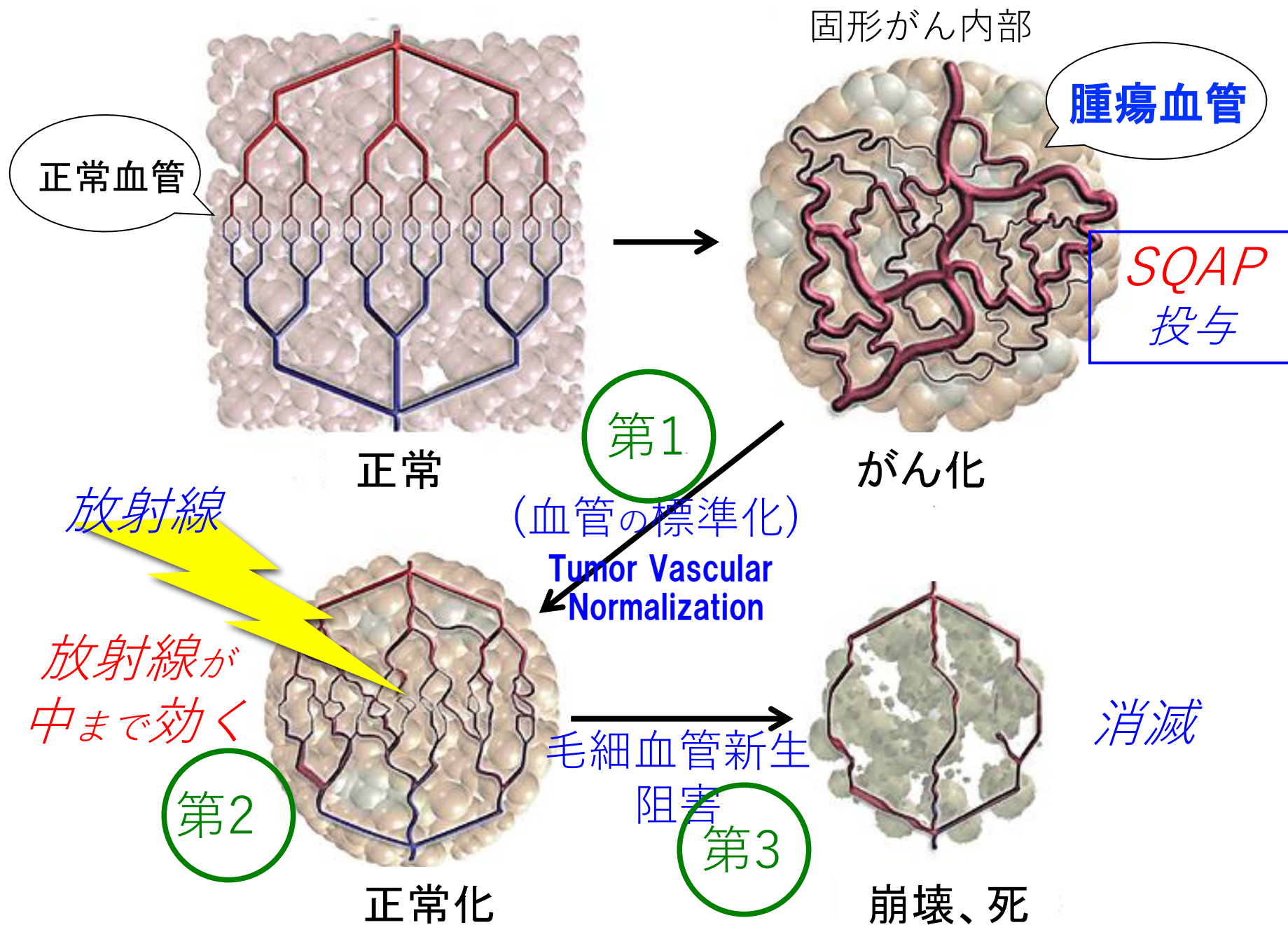
1 ~ 4 h  
以内

以後

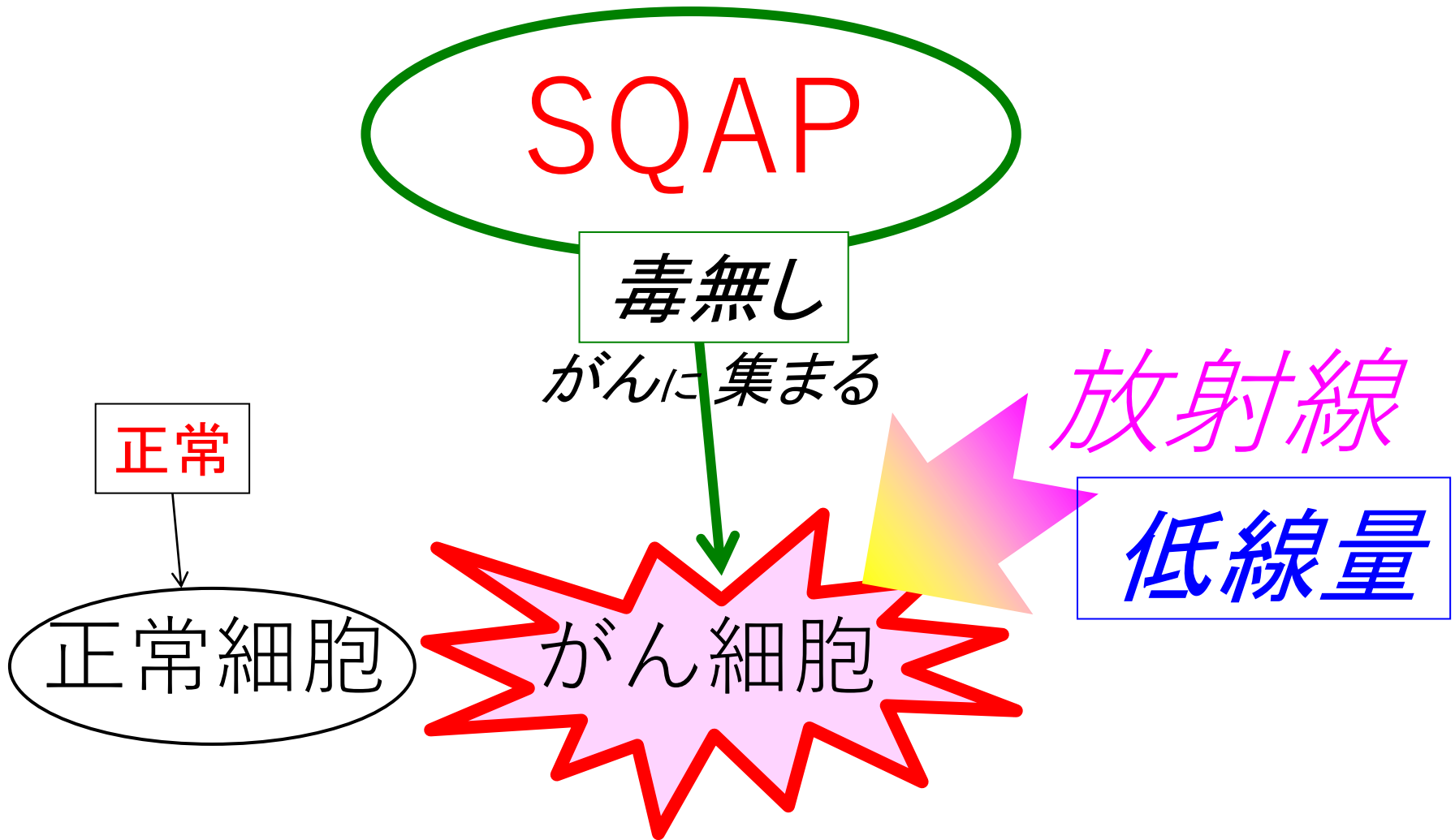
ゆっくりと  
がん内部の血管消失  
細胞死

低酸素域  
放射線が効かない





正真正銘のこれだった！



これは  
間違いなく行く  
！

がん治療の複合化  
「低毒性助剤」 + 「低線量放射線」

両方の難点が消**せる**！

まず最初

SQAP

安全性試験  
(GLP対応)

(株)イナリサーチに委託

# 終了している安全性試験

## 毒性試験

- ◆ 静脈投与単回毒性試験（げっ歯類：GLP）
- ◆ 静脈投与単回毒性試験（非げっ歯類イヌ：GLP）
- ◆ 14日間反復投与毒性試験（げっ歯類：GLP）
- ◆ 14日間反復投与毒性試験およびTK試験（非げっ歯類イヌ：GLP）
- ◆ 静脈点滴投与短回毒性試験（げっし類：non-GLP）
- ◆ 遺伝毒性：**エイムテスト**及び小核試験（non-GLP）

## 安全性薬理試験

- ◆ 末梢神経系
- ◆ 呼吸器系
- ◆ 心血管系

安全性試験の結果、高用量で  
**投与部位の炎症**が認められた

**目立った毒性現象は観察されず**  
（通常の制がん剤とは全く異なる）

重篤な毒性なし

非常に低い副作用

\* 骨髄障害**なし**

\* 分裂組織への副作用**なし**

免疫や粘膜  
全く正常

!



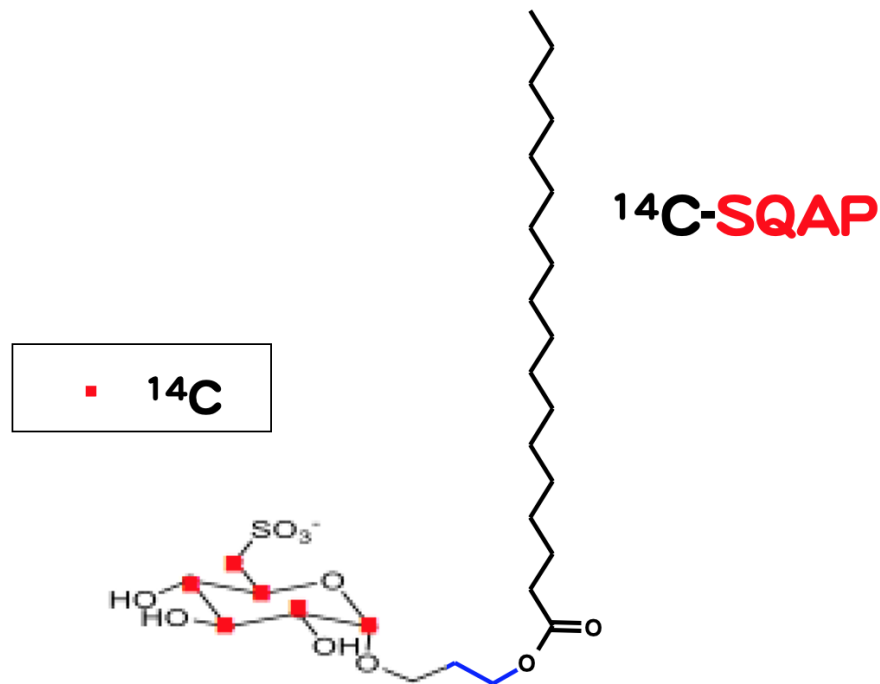
元気！



# $^{14}\text{C}$ -SQAP

## 分布吸収排泄実験

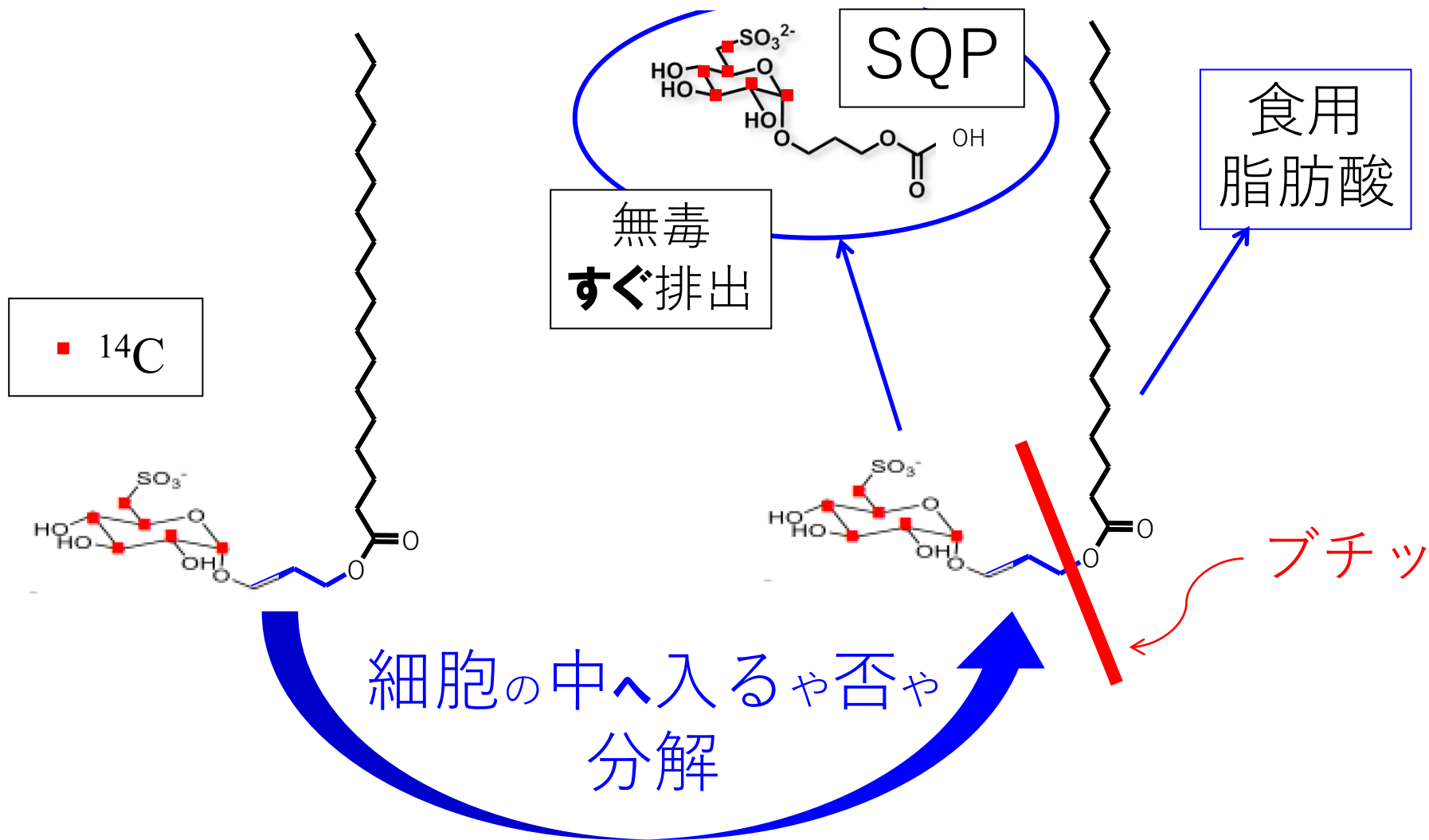
放射性同位元素  $^{14}\text{C}$ -SQAP を合成



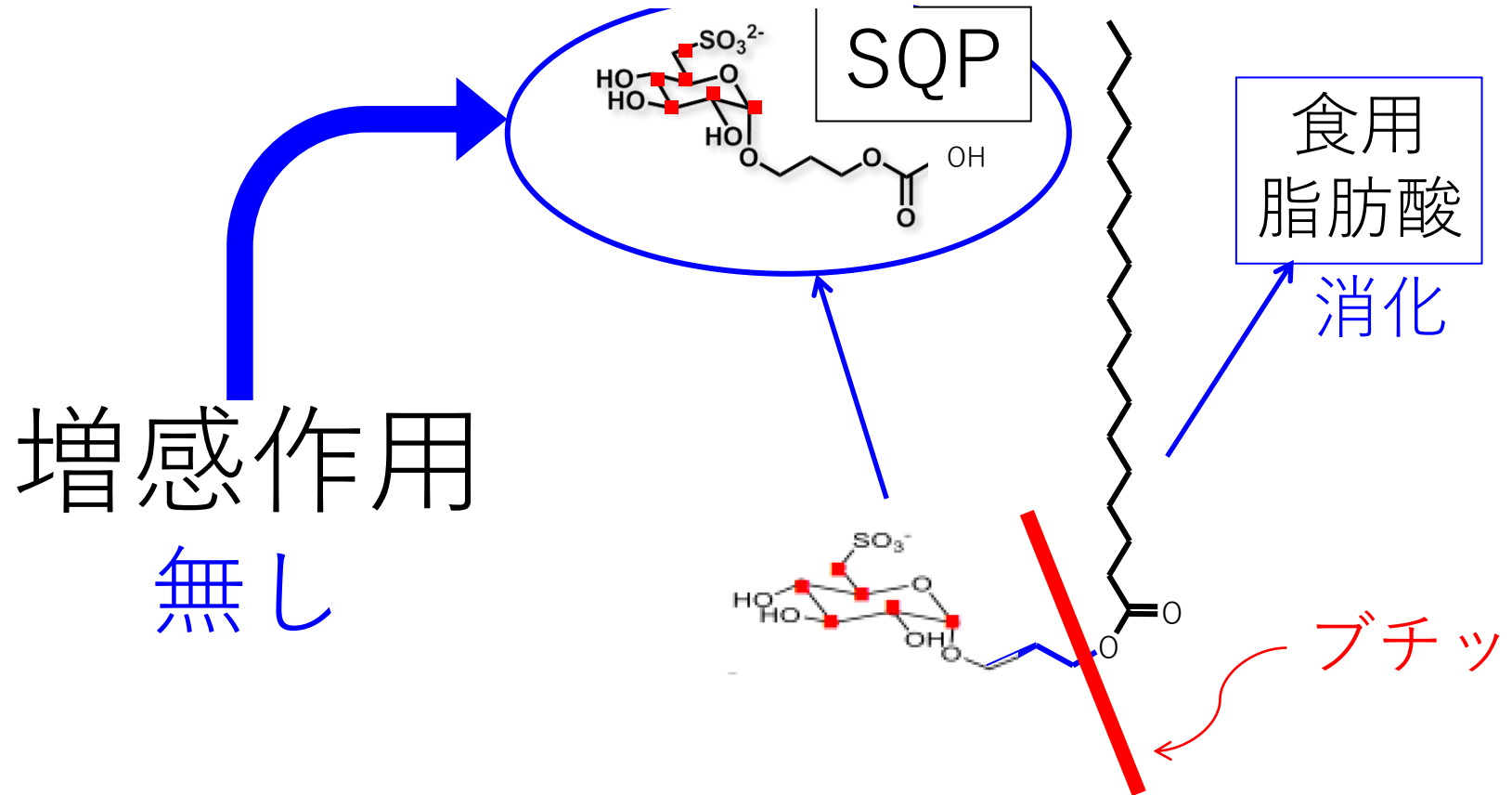
固形癌だけに  
溜まる！

$^{14}\text{C}$ -SQAP

Peak 1



## Peak 1



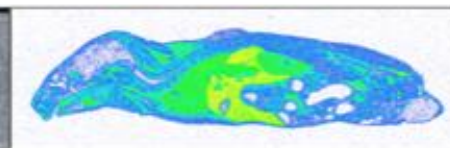
# ラジオオートグラフィー

$^{14}\text{C}$ -SQAP

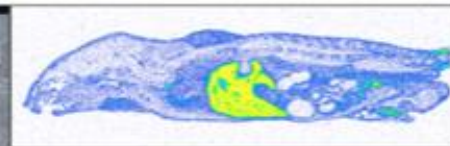
Resected segment

Radioluminogram

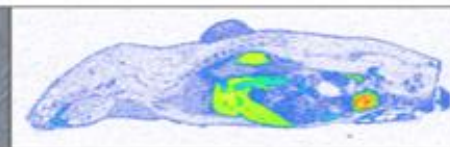
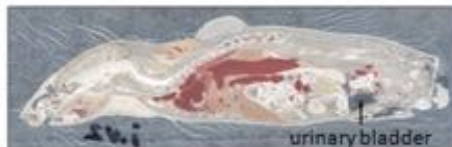
5 min



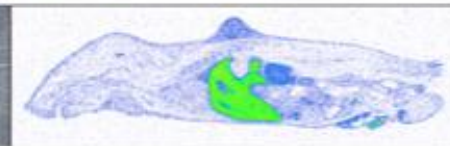
1 h



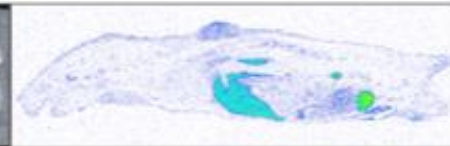
2 h



4 h



8 h



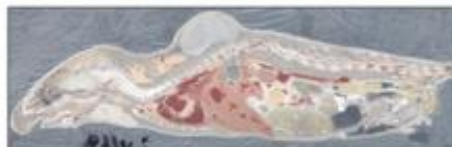
24 h



72 h



168 h



拡大  
4 hr

5 min

168 h

Low: 50



High: 255

# ラジオオートグラフィ

$^{14}\text{C}$ -SQAP

拡大  
4 hr

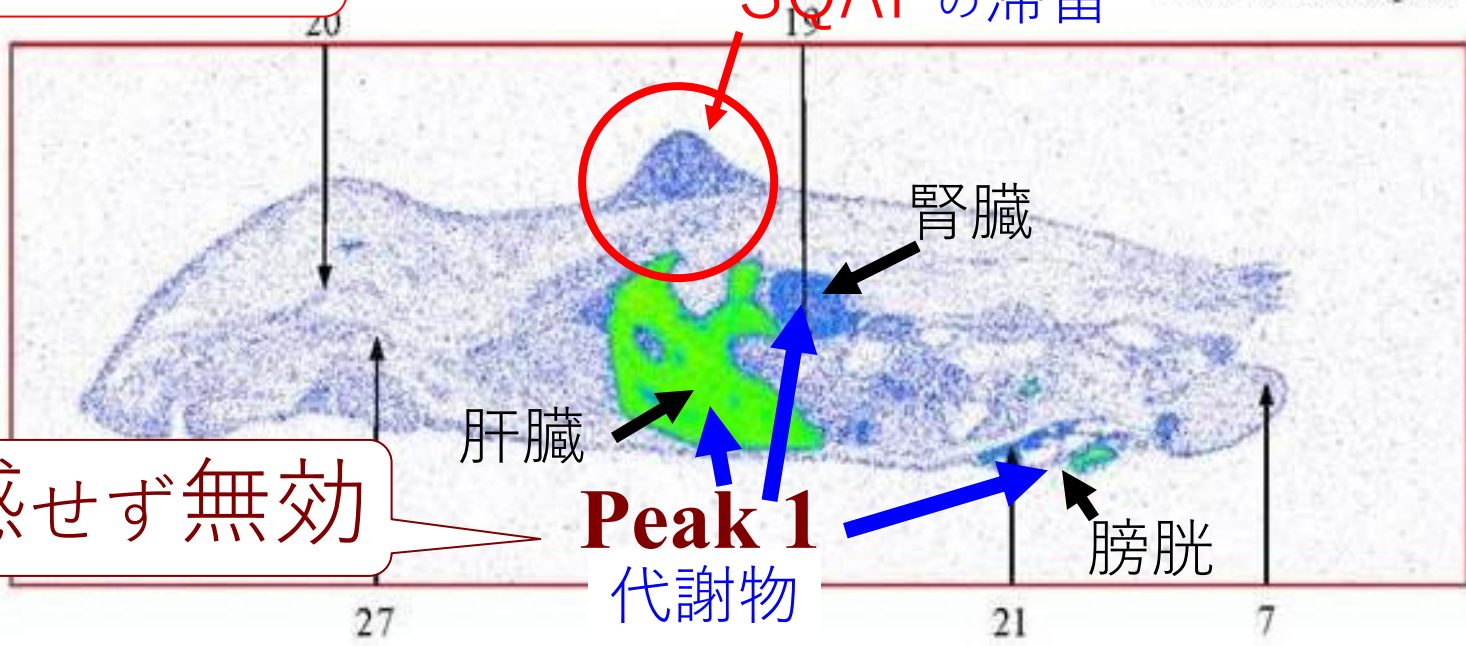


放射線を増感

肺がん(Lu65)

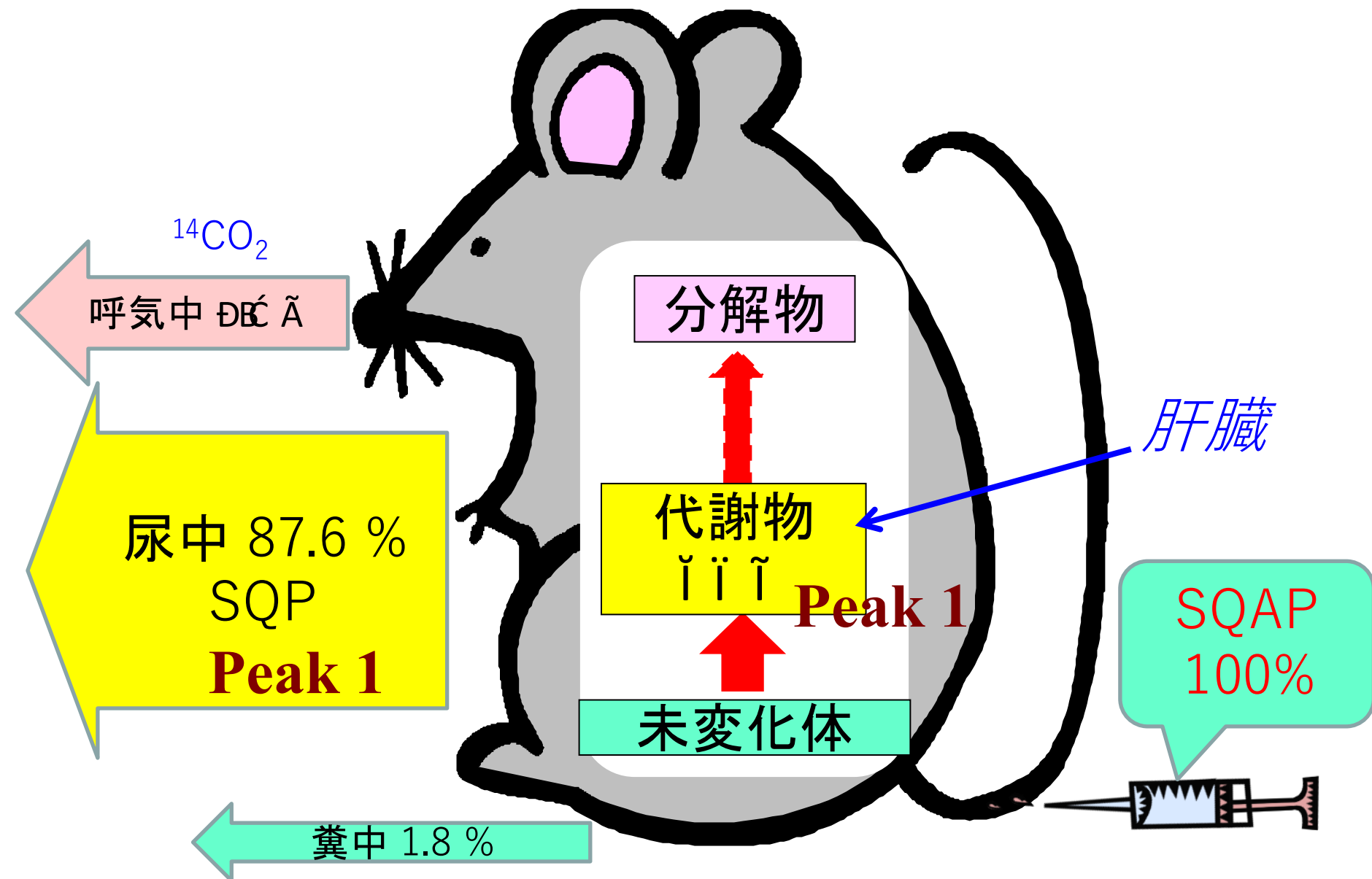
SQAPの滞留

Central axis aspect



増感せず無効

# ラベル体による吸収排泄の概要



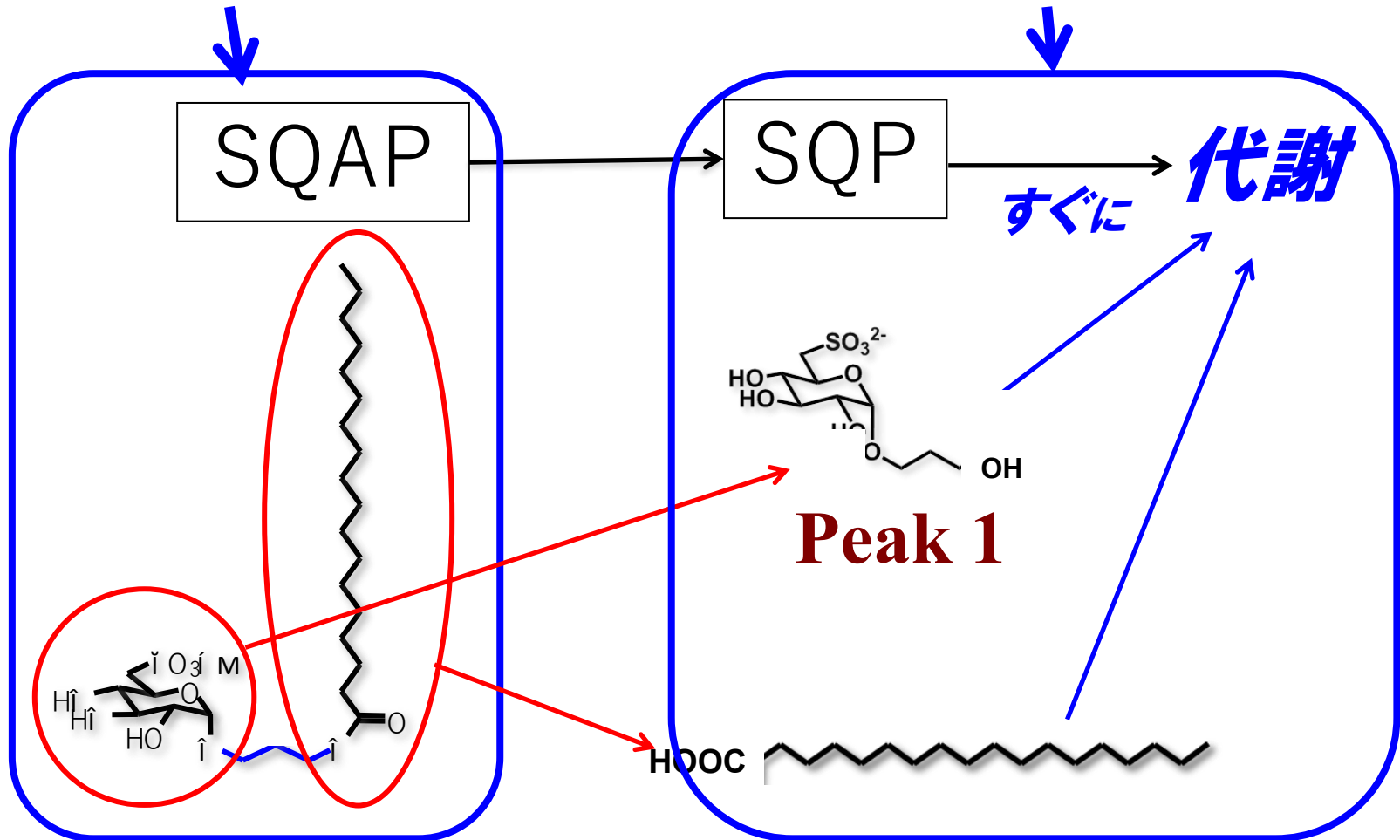
なぜ  
癌だけSQAPが  
溜まるのか？

- \* がん表層抗原を認識
- \* がん細胞膜に溜まる

# 増感作用

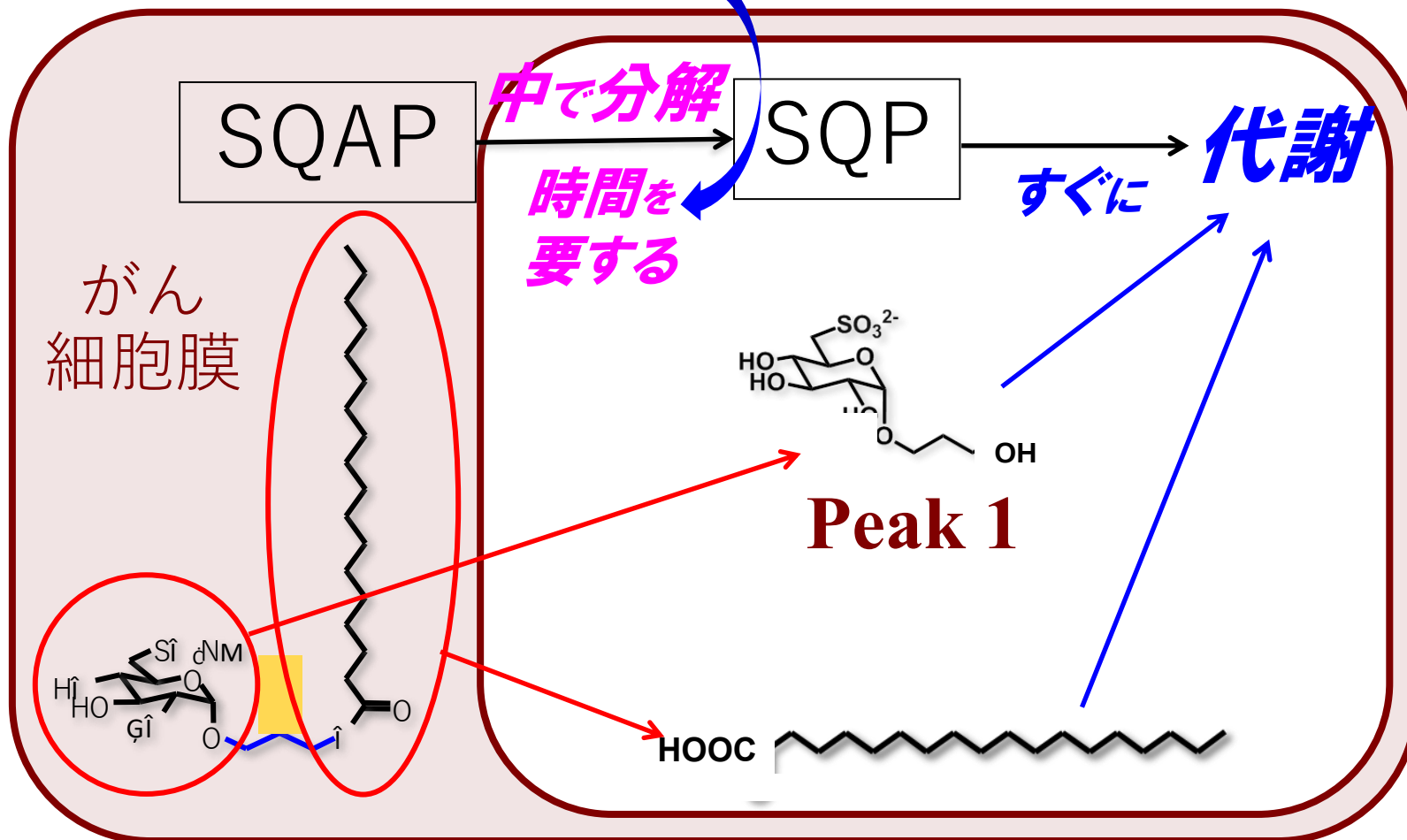
有り

無し

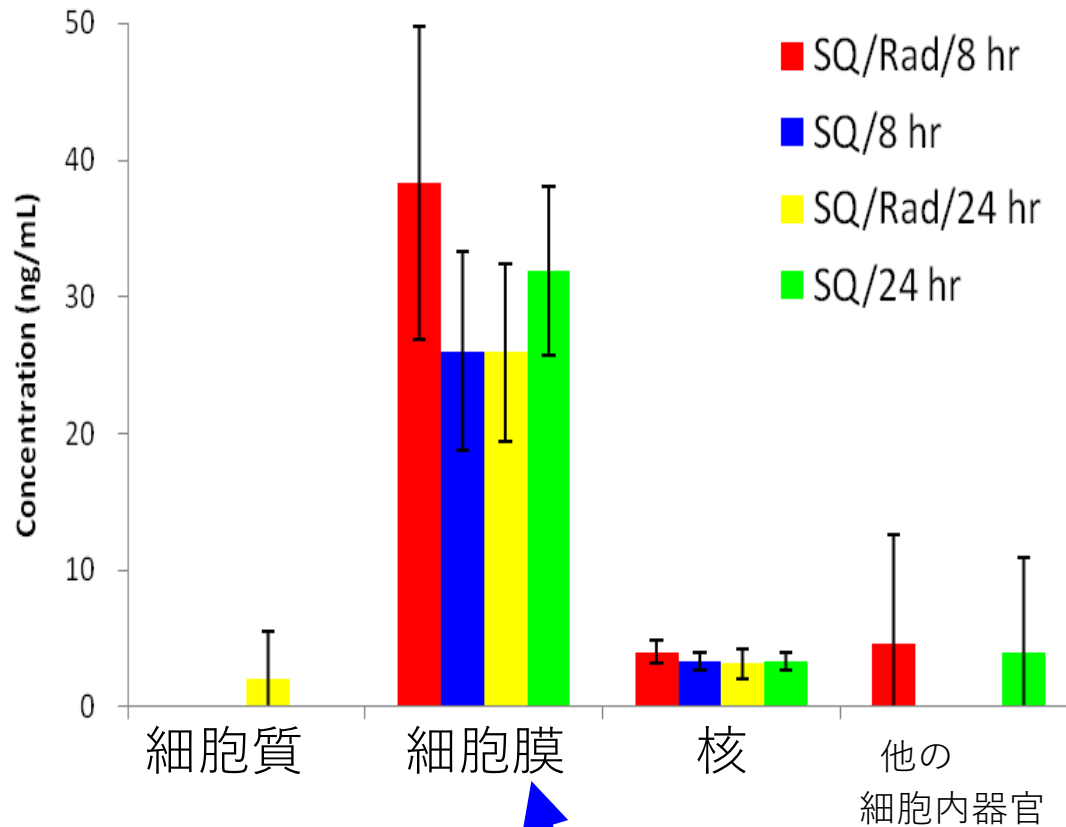


# がん細胞だけSQAPのまま膜に滞留

膜上では分解できない



# がん細胞のSQAP分布



がん細胞  
の中に  
入りにくい  
(遅れる)

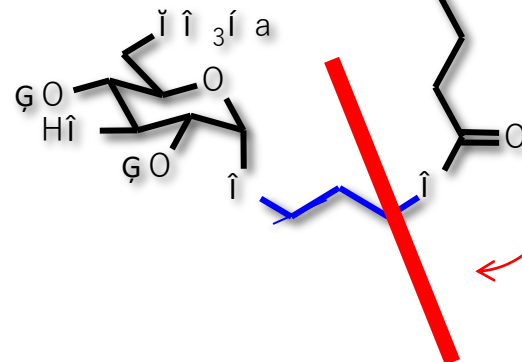
90%以上

SQAPは[細胞膜]に分布

# その理由

細胞の中への入場が遅れる

がん表層抗原に  
*SQAP*がくっ付き



がん組織だけ

ブチッ

が遅れる

さあ、次

SQAP

実用化開発へ

[自然発症がん]でも[増感]？



QOLが高い

しかし

照射線量が限界値

SQAP併用

線量が減らせる！

(X線障害↓)



まず  
ペット動物のがん患者

日本初

大学に安全性委員会設置、  
インフォームドコンセントは農水省と共に創成