

## がん治療における 5-アミノレブリン酸と放射線増感 ～現状と展望～

産業医科大学 脳神経外科

山本 淳考\*、中野 良昭、北川 雄大、植田 邦裕、宮岡 亮、齋藤 健、西澤 茂  
(2018年6月6日掲載決定)

### Radiosensitizing effect of 5-aminolevulinic acid in cancer therapy: current status and future prospects

Department of Neurosurgery, University of Occupational and Environmental Health  
Junkoh Yamamoto, Yoshiteru Nakano, Takehiro Kitagawa, Kunihiro Ueta, Ryo Miyaoka,  
Takeshi Saito, Shigeru Nishizawa  
(Accepted for publication 6 June 2018)

5-アミノレブリン酸 (ALA) は、天然のアミノ酸であり生体内のミトコンドリアにおけるヘム合成経路の最初の生成物であるが、最終的にプロトポルフィリン IX (PpIX) からヘムに変換される。外因的に投与した場合に、がん細胞においては、この PpIX からヘムへの変換が障害されており、結果としてミトコンドリア内に PpIX を蓄積する。PpIX が光感受性物質の性質を有しており、PpIX を蓄積したがん細胞が可視化できる。その性質を利用した悪性脳腫瘍 (悪性神経膠腫) に対する術中蛍光診断では、境界不明瞭な悪性脳腫瘍を可視化することが可能となり、摘出率向上に寄与している。この 5-ALA であるが、近年の研究で放射線増感作用を有することがわかってきた。本総説では、5-ALA の放射線増感作用について、悪性脳腫瘍を中心に、私見をまじえて現状と将来展望について述べさせていただきたい。

キーワード： 5-アミノレブリン酸、悪性神経膠腫、放射線増感、ミトコンドリア、活性酸素種

---

\* 〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1

1-1 Iseigaoka, Yahata-Nishi, Kitakyushu, 807-8555, Japan

TEL: +81-93-691-7257, FAX: +81-93-691-8799, E-mail: yama9218@med.uoeh-u.ac.jp

5-aminolevulinic acid (5-ALA) is a natural biochemical precursor of heme, which is converted by the heme synthesis pathway into protoporphyrin IX (PpIX) in mitochondria. Under the administration of 5-ALA, cancer cells cannot convert PpIX into heme at the final step of the heme biosynthesis pathway, and consequently, PpIX accumulates within mitochondria. PpIX has photosensitive characteristics, and thus, leads to the visualization of cancer cells that accumulate PpIX. Fluorescence-guided resection using 5-ALA for malignant gliomas can improve the resection rate of lesions during surgery because of the visualization of highly invasive gliomas. Recent studies have demonstrated that 5-ALA exhibits radiosensitive characteristics in cancer. In this article, we review the literature and discuss the radiosensitizing effect of 5-ALA for cancer, in particular, malignant gliomas, with personal opinions.

Key words: 5-aminolevulinic acid, glioma, radiosensitizer, mitochondria, reactive oxygen species

## はじめに

放射線治療は、手術および化学療法とともに、がん治療において極めて重要な治療方法の一つであり、脳腫瘍の分野においても、腫瘍局所制御の観点からその効果は極めて大きい。しかし、悪性脳腫瘍のなかで極めて予後不良と知られている悪性神経膠腫、特に膠芽腫は、術後放射線治療および化学療法を組み合わせた集学的治療を行っても平均余命は 14 か月程度であり、ほぼ全例において局所再発する(1, 2)。放射線照射においては、腫瘍制御を考慮した場合に、より高線量が望ましいが、正常脳組織への障害により、高次脳機能障害、内分泌障害、放射線壊死などの有害事象が懸念される(3)。腫瘍に対する放射線増感作用を高めることが可能となれば、治療効果の向上が期待され、一方で、照射線量減量による有害事象軽減ができるため、放射線増感作用を有する薬剤の開発が望まれる。現在、放射線増感剤に関する研究は、放射線の核 DNA に対する障害を増強するハロゲン化ピリミジン類の BUdR や、低酸素細胞の増感を目的としたミソナダゾールの2つのタイプの増感剤が知られている(4)。

5-アミノレブリン酸 (5-aminolevulinic acid, ALA)は、ミトコンドリアにおけるヘム合成過程で生成される天然アミノ酸であり、常に生体内で生成されている(5)。そのヘム合成の最終段階において、プロトポルフィリン IX (PpIX) に2価鉄が挿入されヘムとなる。外因的に 5-ALA を投与した場合に、正常細胞では 5-ALA は速やかにヘムに変換されるが、膠芽腫などの悪性脳腫瘍や、膀胱がん、子宮がんなどのがん細胞においては、PpIX からヘムに変換されずに、がん細胞のミトコンドリア内部に PpIX が選択的に多く蓄積することが知られている(5)。この PpIX が光感受性物質の性質を有するため、ミトコンドリア内部に PpIX が蓄積したがん細胞に特定の波長の光照射をすることで、細胞が蛍光を発し(細胞の可視化)、酸化ストレス(殺細胞効果)を与えることが可能となる。このメカニズムを利用し、現在、光線力学診断(photodynamic diagnosis: PDD)および光線力学療法(photodynamic therapy: PDT)としてがん治療において臨床応用されている(6-8)。

脳神経外科領域において、悪性神経膠腫に対する 5-ALA を使用した術中蛍光診断は、1998 年に報告されている(9-11)。さらに、この術中蛍光診断を用いて正常脳に深く浸潤し境界不明瞭な悪性神経膠腫を