

課題番号 52

腫瘍組織で選択的に活性化されるプロドラッグ設計 と薬効評価

〔1〕組織

代表者：小関 良卓

(県立広島大学 生物資源科学部 生命環境学科)

対応者：小笠原 康悦

(東北大学 加齢医学研究所)

分担者：笠井 均

(東北大学 多元物質科学研究所 有機バイオナノ材料研究分野)

研究費：物件費 13 万円

〔2〕研究経過

薬物によるがん治療において、投与された薬物が全身へ拡散し、正常組織に到達することで生じる副作用は長年の課題である。これを克服するため、高分子ミセルなどを担体（ナノキャリア）とするドラッグデリバリーシステム（DDS）の研究が進められてきたが、細胞透過性の低さ、薬物担持率の低さ（10%以下）、およびナノキャリア自体に由来する副作用といった課題が残されている。これに対し代表者らは、キャリアを使用せずプロドラッグ分子のみをボトムアップ的に集積させた「ナノ・プロドラッグ」を世界に先駆けて開発し、既存の抗がん剤に比べて高い抗腫瘍活性と副作用の抑制をモデル動物で実証してきた。しかし、投与したナノ・プロドラッグの一部は正常臓器にも集積しうるため、真に副作用を軽減したシステムの実現にはさらなる工夫が求められている。

一方、がん局所で薬効を高めるアプローチとして、免疫療法や分子標的薬の開発が進んでいる。東北大学加齢医学研究所の小笠原康悦博士らは、がん細胞を特異的に攻撃する T 細胞受容体（TCR）を無変異かつ非バイアスで網羅的に増幅する技術を確立した。さらに、TCR の長所である高い抗原特異性を活かしつつ、TCR 部分を可溶化した融合タンパク質を作成している。この、TCR 融合タンパク質を用いて、プロドラッグを活性化する方法を着想した。従来の DDS 研究が「物理的な集積」によって薬物をがん局所へ届けるアプローチであったのに対し、本研究は「生物学的な認識能」を活用してがん局所でのみ薬物を活性化するという、新しい概念に基づくシステムの構築を目指して

いる。

本研究は、この「TCR 融合タンパク質」を用いて、がん局所でのみ選択的にプロドラッグを活性化させるシステムを構築し、その薬理効果を明らかにすることを目的として、研究を遂行した（図 1）。

以下、研究活動状況の概要を記す。本研究は、県立広島大学において、プロドラッグ設計の構築、試作等、東北大学の小笠原康悦博士と情報を交換しながら、共同研究を進めた。代表者は、これまでに小笠原康悦博士と共同研究を行ってきた実績があり、これまでに加齢研への訪問、研究の打ち合わせ、サンプルの送付と解析と準備を進めてきた経緯がある。本共同研究もこれまでの連携を生かして研究を進めた。その他、本共同研究の打ち合わせは、電子メールや Zoom 会議により行った。

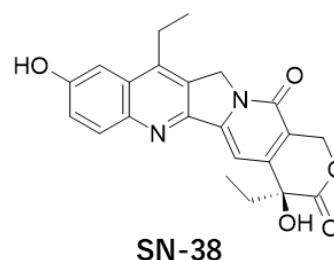


図 1 SN-38 の構造式

〔3〕成果

（3-1）研究成果

本年度は、がん局所で選択的に活性化されるプロドラッグの分子設計および合成に取り組んだ。モデル化合物として抗がん剤 SN-38 を選定し、生体内での安定性および選択的活性化の観点から、複数の結合様式についてプロドラッグ設計を検討した。各設計案について合成の検討を重ね、目的とするプロドラッグ化合物の合成に成功した。さらに、反応収率の改善を目指して、反応条件の最適化を検討した。プロドラッグ設計においては、生体内での化学的安定性の確保と、標的部位における選択的な活性化効率の両立が重要な課題である。この点を意識しながら、プロドラッグ分子の設計コンセプトを段階的に検証しながら研究に取り組んでいる。現在、合成したプロドラッグ化合物

の評価を進めているところであり、次年度以降の研究展開に向けた基盤が整いつつある。

（３－２）波及効果と発展性など

がん化学療法においては、副作用の問題から投与量に制限が生じることが課題とされており、プロドラッグ化による選択的薬効発現は医療上強く求められているアプローチである。本共同研究の遂行を通じて、SN-38 のプロドラッグ設計における重要な知見が得られ、今後の研究推進に向けた方針に目途がついた。本研究の進展は、副作用を抑制した新たながん治療戦略の開発へと繋がることが期待される。また、本共同研究を通じて、異分野融合研究の基盤が醸成されており、今後の AMED 等の大型プロジェクトへの申請や、外部研究機関との連携拡大にも資するものと考えられる。

〔４〕成果資料

学会発表および論文投稿の成果報告を準備中である。