固形がんの低酸素部位を標的としたドラッグデリバリー

筑波大学大学院
数理物質科学研究科

池田 豊

Delivery of anticancer drug into tumor hypoxia

Yutaka Ikeda

Graduate School of Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba

プロフィール

2001年 京都大学大学院工学研究科
合成生物化学専攻修了

2004年 東京大学大学院工学系研究
科 化学生命工学専攻修了 博士(工学)

2004～2006年 産業技術総合研究所
博士研究員

2006～2008年 株式会社サイトパス
ファイナダー

2008年より筑波大学大学院数理物質
科学研究科 研究員

(いけだ ゆたか)

1. はじめに

筆者が学生だったころ、とある研究会の夜の懇談会で、企業からの参加者に「池田さん、薬なんて何でもいいんですよ。なんだったら、試しにがん細胞に醤油を垂らしてごらんなさい。死にますから。けれども醤油が薬にならんのは届けることができないからです。」と言われた。真面目な学生だった筆者は、正直に醤油を垂らして、ってことはしなかったが、DDSの魅力と威力を端的に表していて、いまだに印象に残っている。

そんな筆者が、あるとき筑波大学の長崎教授に「池田さん、ハイポキシアをやらない?」と言われた。二つ返事をしたのだが、ハイポキシアが何かを知らない。とりあえずネットで調べてみると、とても面白い。ここではハイポキシアについてまったく無知であった筆者が、何とか行った研究について紹介させていただく。

2. 低酸素環境応答性プロドラッグの戦略

がんの死亡率と罹患数は高齢化のために増加し続けているが、この影響を除くと死亡率は低下している。これは診断技術および治療技術の発展に依るところが大きい。しかしながら部位別に見ると大腸や膀胱等、いまだに改善されていない部位もあり、がんの治療戦略の大きな課題と

なっている。がんの悪性度に大きくかかわっている因子として低酸素部位のがん細胞がある。腫瘍の低酸素部位に存在するがん細胞は、がんの転移等に深くかかわっていることが報告されており、非常に重要なターゲットとなっている。しかしながら、腫瘍深部の血管から遠く離れた部位のため、薬剤が届かない。Primeauらの報告¹⁾によると、ドキソルビシンをマウスに投与しても、腫瘍の低酸素部位にはほとんど届いていないことがわかる。どれだけ薬剤を投与したところで、薬が届かないのでは、副作用の課題のみが生じ、何もいいことはない。

筆者らは低酸素環境応答性のプロドラッグの戦略を考案した。すなわち、通常の酸素濃度下では化学修飾により薬剤としての効果と毒性を低下させ、低酸素環境になった際に修飾が外れ、薬剤としての効果を回復する戦略である。骨格となる分子構造は2-ニトロイミダゾールである。2-ニトロイミダゾールは低酸素環境下で還元されアミンになることが知られているが、この変化を利用し、薬剤を放出することを考えた(図)。重要な点としては、この還元反応の際に、分子が低酸素環境にあるシステイン等の求核性分子を介して固定化されることである。すなわち、2-ニトロイミダゾールと薬剤を結合させれば薬剤を低酸素部位に運ぶことが期待できる。課題としてはどのよ

若手研究者のひろば

図 腫瘍の低酸素部位を標的としたドラッグデリバリー

薬剤が低酸素部位に固定化され、分子内環化反応により薬剤を放出する。

うにして薬剤を放出させるかという点である。筆者らは低酸素の還元環境により生じたアミンによる分子内環化反応を利用することを考えた。ポイントは生じたアミンによる分子内環化反応の効率である。モデル反応として、2-ニトロイミダゾールプロピオン酸エステルを還元してみたところ、極めて効率よく分子内環化反応の生成物が得られた。その後の検討で、リンカーの長さが重要であり、分子内環化反応で6員環が生成することが重要であることがわかった。

抗がん剤としてはドキソルビシンおよびゲムシタビンをを用いた。どちらもアミノ基を有し、アミド結合を介して2-ニトロイミダゾールと結合できる。修飾されるアミノ基は活性に重要な役割を果たしているため、プロドラッグ化することで活性が大幅に低下し、副作用の抑制が期待できる。

合成したゲムシタビン誘導体を培養細胞に添加し、ゲムシタビンの放出を通常の酸素濃度、および低酸素環境において解析したところ、ねらいどおり低酸素環境下においてゲムシタビンが放出されていることが確認された。このことは、筆者らがデ

ザインしたとおり、低酸素環境下において2-ニトロイミダゾールが還元され、その後の分子内環化反応により薬剤が放出されていることを示している。さらに、通常酸素濃度および低酸素環境下において細胞障害性を評価したところ、通常酸素濃度においてはこれらのプロドラッグはほとんど活性を有さないことが確認できた。一方で、低酸素環境下においては活性が回復していることが確認できた。

新たに合成した低酸素環境応答性のドキソルビシンプロドラッグを担がんマウスに投与し、その効果を解析した。比較対象として、ドキソルビシンを4mg/kgの濃度でマウスに投与した。プロドラッグは毒性が低いため、16mg/kgの濃度で2日に1度投与した。この条件で投与すると、腫瘍サイズの増大速度の抑制は両群でほぼ同等であった。一方で、体重変化は、ドキソルビシン投与群では毒性により体重が減少していたが、プロドラッグ投与群では投与後も体重が増加していた。生存率においても顕著な差が見られ、ドキソルビシン投与群では無処置群とほぼ同等であったが、プロドラッグ投与群では劇的な改善が見られた。さ

らに、投与した薬剤の腫瘍内での分布を解析するために、腫瘍を担がんマウスより回収し、低酸素部位をピモニダゾールで染色すると、ドキソルビシンはPrimeauらの報告と同様に腫瘍の低酸素部位には到達していないことが確認された。その一方で、開発したプロドラッグは低酸素部位にも分布していることが確認できた²⁾。

3. おわりに

以上の結果は開発したプロドラッグが、腫瘍の低酸素部位において固定化され、その後分子内環化反応により薬剤を放出することで、抗腫瘍効果を発揮していることを示している。薬剤の活性に重要なアミノ基を修飾することで、通常酸素濃度下においては副作用が劇的に低減される。毒性の強い抗がん剤をプロドラッグ化し、副作用の低減と腫瘍内の低酸素部位に送達することで、劇的な改善が見られたことは非常に重要な知見であると考えている。今回はゲムシタビンとドキソルビシンを用いたが、この手法はさまざまな薬剤に展開が可能である。例えば、より毒性の強い薬剤や、毒性が理由で検討を断念せざるを得なかった候補化合物をプロドラッグ化することで、新たな展開が期待できる。

文献

- 1) Andrew J. P., et al., *Clin. Cancer Res.*, 11, 8782-8788 (2005)
- 2) Yutaka I., et al., *Mol. Pharm.*, 13, 2283-2289 (2016)