

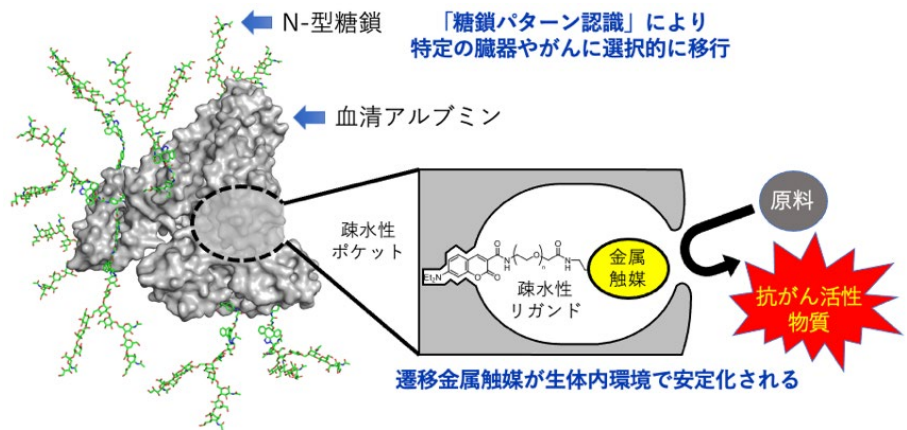
マウス内での芳香環合成によるがん治療研究

東京工業大学物質理工学院応用化学系

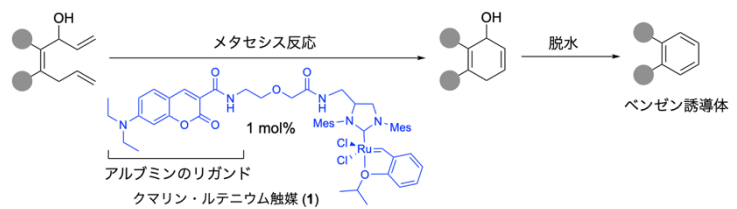
田中 克典

がんの化学療法は、細胞に対して毒性を示す薬剤（抗がん剤）を投与し、がん組織にダメージを与えることで、がん（悪性腫瘍）の縮小を目指す治療である。しかし、抗がん剤はがん細胞だけでなく正常細胞にも影響を及ぼすことから、さまざまな副作用が現れるという問題がある。正常細胞への影響を減らし、副作用を最小限に抑える手法として、抗がん剤を選択的にがん組織に送達する（薬物送達）、もしくは細胞に対して毒性を持たない化合物（プロドラッグ）をがん組織において毒性を示す化合物へと変換する方法などがある。

これまでに報告者らは、体内遷移金属触媒反応を利用し、プロドラッグの活性化法を開発してきた。通常、遷移金属触媒を生体に投与すると、グルタチオンなどの触媒毒によってその機能は失われる。しかし、報告者らは血清アルブミンタンパク質の疎水性ポケットの中へ遷移金属触媒を導入すると、金属触媒



が安定化され、生体内においても効率的に触媒反応が進行することを2019年に見いだした。さらに、アルブミン表面のアミノ基にアスパラギン結合型糖タンパク質糖鎖（N-型糖鎖）を複数個導入することで、アルブミンが「糖鎖パターン認識」の効果により、体内の特定の臓器やがんへと選択的に移行することを見いだした。これらの発見により、2021年にはマウス体内のがんに「糖鎖アルブミン・遷移金属触媒」を移行させ、がん細胞に抗がん活性ペプチドを貼り付ける（タギングすること）ことで、副作用なくがんの増殖や転移を抑制することに成功した。



<p>ナフタレン</p> <p>TONメタセシス: 72.0±1.8 TON脱水: 9.3±0.6</p>	<p>ビフェニル</p> <p>TONメタセシス: 13.5±0.6 TON脱水: 13.5±0.6</p>	<p>ヒドロキノン</p> <p>TONメタセシス: 52.6±1.6 TON脱水: 3.3±0.2</p>	<p>アントラセン</p> <p>TONメタセシス: 37.7±0.8 TON脱水: 1.8±0.3</p>
<p>カルバゾール</p> <p>TONメタセシス: 68.0±3.2 TON脱水: 5.1±1.4</p>	<p>ジベンゾフラン</p> <p>TONメタセシス: 30.8±1.5 TON脱水: 2.9±0.2</p>	<p>ベンゾチオフェン</p> <p>TONメタセシス: 8.0±0.5 TON脱水: 8.0±0.5</p>	<p>フェナントレン</p> <p>TONメタセシス: 2.7±0.9</p>

そこで報告者らは、さらに体内遷移金属触媒反応を展開し、マウス体内のがん細胞の近くで抗がん活性物質を合成することにより、がんを治療することに挑んだ。

ほとんどの薬剤には、共通の骨格としてベンゼン環が含まれている。これは、

ベンゼン環の疎水性や π 電子が、薬剤のターゲットとなるタンパク質と相互作用するときに重要な役割を果たすからである。そこで報告者らは、体内遷移金属触媒反応を活用して、マウス内のがん細胞の近くでベンゼン環を合成することを計画した。この際に、ルテニウム触媒による分子内でのメタセシス反応に続く脱水を経たベンゼン環形成反応を利用した。

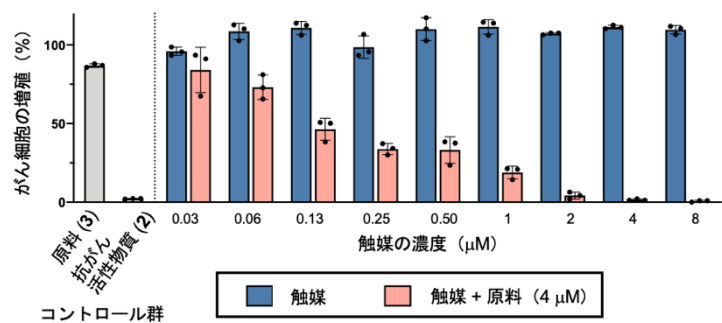
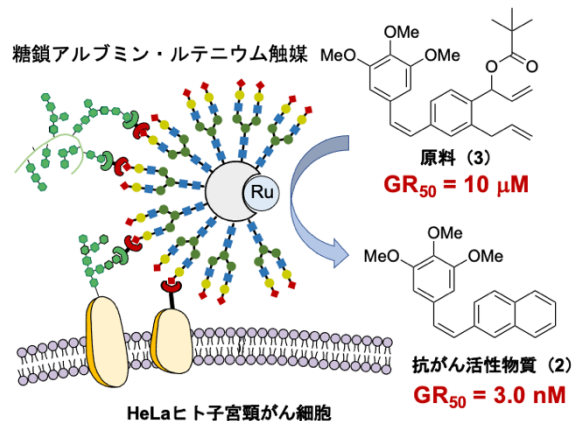
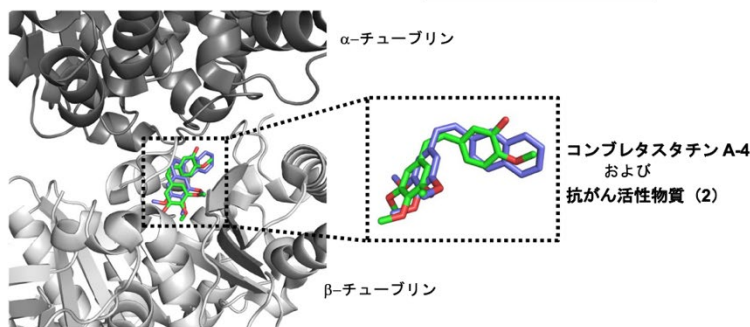
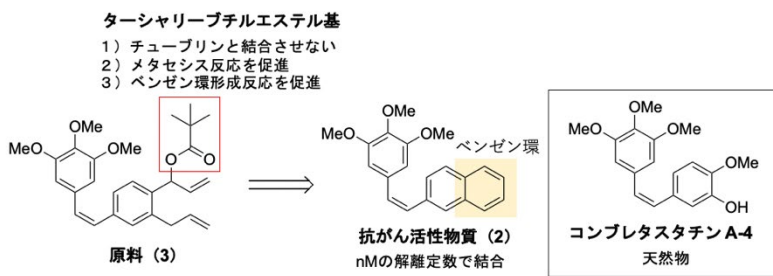
まず、ルテニウム触媒 (1) を用いてフラスコ内で反応を検証したところ、二つの二重結合と水酸基を持つ原料から、ナフタレン、ビフェニル、ヒドロキノン、アントラセン、カルバゾール、ベンゾチオフェン、フェナントレンなど、さまざまなベンゼン誘導体を合成できた。

次に、このように開発した方法で抗がん活性物質 (2) を生体内合成することを試みた。抗がん活性物質 (2) は、天然物のコンプレタスタチン A-4 の誘導体であり、ナノモラーレベルの解離定数で細胞内の微小管を構成する β -チューブリンと結合する。その結果、 β -チューブリンの重合を阻害してがん細胞の増殖

を著しく抑制する。そこで、原料 (3) を設計し、抗がん活性物質 (2) の一つのベンゼン環を生体内のがん細胞の近くで合成することで、がんで選択的に抗がん活性を発揮させられると考えた。

この際、原料 (3) の水酸基に導入したターシャリーブチルエステル基は、その大きな置換基の効果により、 β -チューブリンと結合できないように設計した。これは、原料 (3) が正常組織の β -チューブリンと結合してしまうと副作用が起こるためである。一方で、ターシャリーブチルエステル基の高い疎水性の効果により、体内遷移金属触媒であるアルブミンの疎水性ポケットに入りやすくしてメタセシス反応の触媒活性を上げることができる。さらに、血中内での酵素分解には安定であるが、脱水反応を起こしやすいターシャリーブチルエステル基にすることにより、メタセシス反応の後、ベンゼン環がより効率的に得られることを期待した。

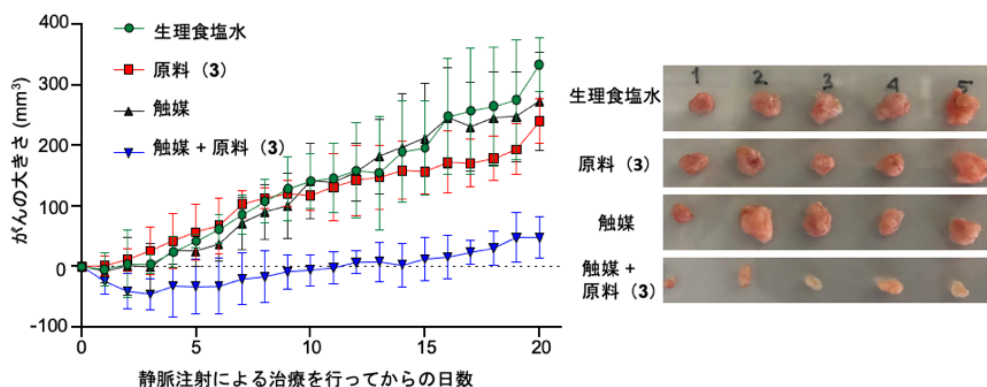
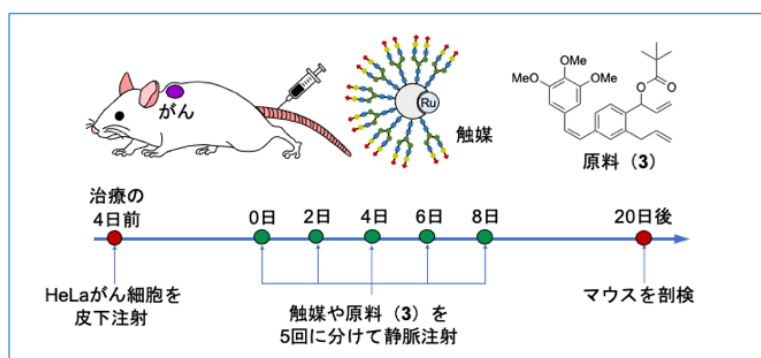
まず、上記で検討したルテニウム触媒 (1) を生体内環境下で安定化するために、アルブミンの疎水性ポケットの中へ導入した。さらにアルブミンの表面に対して HeLa ヒト子宮頸がん細胞に選択的に結合することが分かっている α (2, 6) シアリル化糖鎖を導入した。HeLa がん細胞に対して、糖鎖アルブミン・ルテニウム触媒と原料 (3) を作用させると、がん細胞の近くで抗がん活性物質 (2) が効率的に生成し、著しい毒性を示すことが分かった。詳細な検討から、原料 (3) から



抗がん活性物質 (2) へと変換されることによって、がん細胞の増殖速度阻害活性 (GR₅₀) が約 1,000 倍も向上し、がん細胞の増殖を効率的に抑制することが分かった。

さらに、マウス個体のがんモデルで体内金属触媒反応を行って、抗がん活性物質 (2) による治療効果を評価した。HeLa 細胞を移植した担がんマウスを 5 匹ずつ 4 群に分け、各マウスに ①生理食塩水、②原料 (3) のみ、③触媒のみ、④触媒と原料 (3) の両方をそれぞれ静脈内に注射投与し、腫瘍の成長を比較した。その結果、①～③のコントロールマウス群では腫瘍の成長がほとんど抑制されなかったのに対し、④のマウス群では、腫瘍の成長が著しく抑えられることが分かった。また、副作用は見られなかった。この結果から、マウスに移植したがんでも、がんで選択的に体内遷移金属触媒反応を実施して抗がん活性物質 (2) を合成することにより、がんを治療できることが分かった。

本研究成果は、静脈から金属触媒と薬剤の原料を注射投与し、がんの「現場」で抗がん活性物質を合成して治療した初めての例となった。報告者らの糖鎖アルブミン・遷移金属触媒を使用することで、今後はベンゼン環だけでなく、さまざまな分子が体内で合成できると考えられる。



これまでに実現した体内タギング治療法と併せて、体内遷移金属触媒反応をより現実的ながん治療へと発展することが可能になった。今後、生体内合成化学治療の概念ががん治療における有用な治療基盤の一つとして発展するものと期待できる。