

細胞毒性天然物の実践的合成とバイオコンジュゲート創製

研究代表者 不破 春彦 研究員

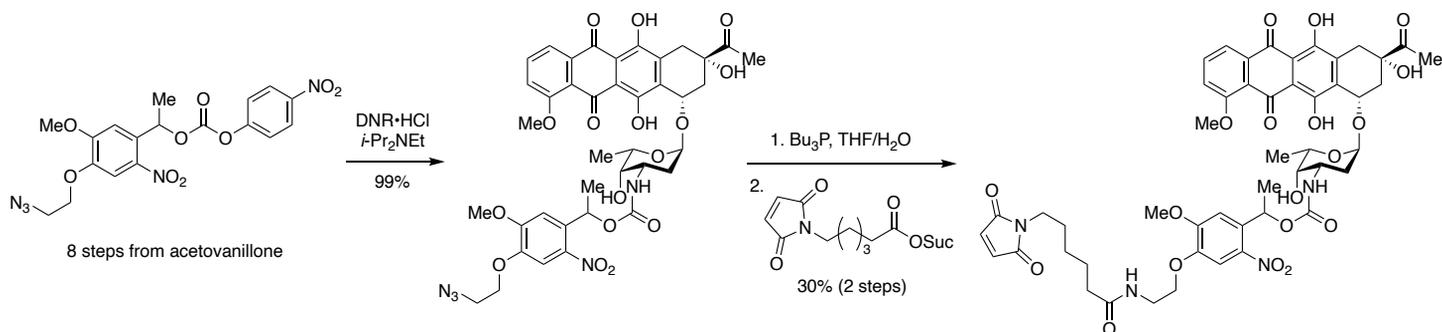
研究の背景

パクリタキセルやビンクリスチンなど、細胞毒性天然物はがんの化学療法における標準治療で用いられている。抗悪性腫瘍薬は正常細胞とがん細胞の感受性の違いを利用した薬剤であるが、正常細胞への障害も起こす。その結果、脱毛や食欲不振、手足のしびれなどの副作用が現れ、患者のQOLを維持するのは難しい。

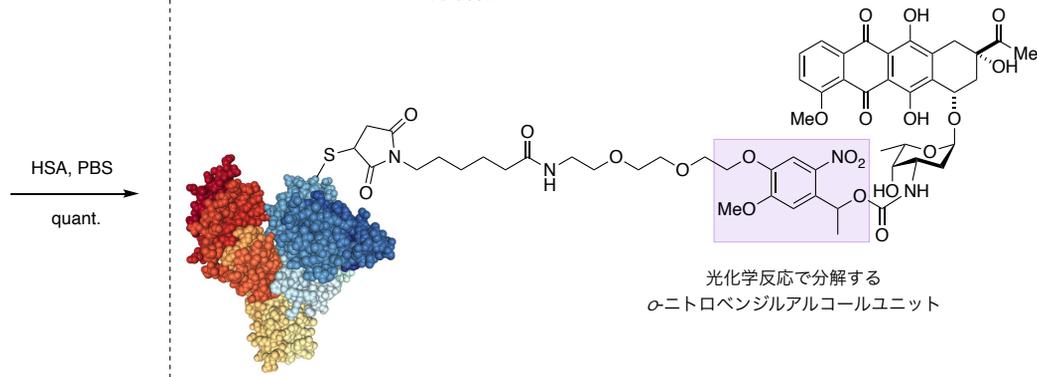
抗悪性腫瘍薬の副作用の問題を解決する一つの方法として、腫瘍組織に選択的に集積する抗体などのタンパク質に薬剤を担持したバイオコンジュゲートが近年活発に研究されている。バイオコンジュゲートは、腫瘍組織に到達した後、酵素反応や光照射などの適切な外部刺激に反応して、細胞毒性天然物を放出する分子設計とする。本研究では、ヒトの血液中にもっとも豊富に存在するタンパク質である血清アルブミンに細胞毒性天然物を搭載したバイオコンジュゲートを創製し、その機能評価を行うことを目的とする。

研究結果

本研究では抗生物質ダウノルピシン(DNR)を細胞毒性天然物として選択し、ヒト血清アルブミン(HSA)への搭載を計画した。光化学反応により自己分解する*o*-ニトロベンジルアルコールユニットを含むリンカーにより、DNRとHSAを連結する分子設計とした。市販のアセトバニロンから8工程で得た活性エステルとDNR塩酸塩を縮合したのち、アジド基を還元してマレイミドを含む活性エステルと縮合し、最後にHSAと共役付加反応により連結した。



光応答型ダウノルピシン-HSAコンジュゲート



HeLa細胞を用いた細胞毒性試験

Conditions	IC ₅₀ (μM)
DNR-HSA + 2 min irradi.	1.46
DNR-HSA + 5 min irradi.	1.56
DNR	0.71
DNR-HSA, no irradi.	>10

合成したバイオコンジュゲートをヒト子宮頸がんHeLa細胞に添加し、370 nmの紫外光を10 mW/cm²の強度で2 or 5 min照射したのち、48時間培養して細胞の代謝活性をWST-8法にて評価した。その結果、DNRのみ添加した場合と同程度の細胞毒性が認められた。一方、光照射しない条件ではバイオコンジュゲートは細胞毒性を示さなかった。ヒト非小細胞肺癌A549細胞でも、同様の結果が確認できた。