

ヘテロ原子を含有する光感受性化合物の構造決定と抗がん光線力学療法への応用

Photodynamic Therapy for Cancer with Structural Identified Photosensitizers Containing Heteroatoms

ユーザー氏名： 野元 昭宏 / Nomoto Akihiro (阪府大 / Osaka Pref. Univ.), 矢野 重信 / Yano Shigenobu (奈良女大 / Nara Women's Univ.), 片岡 洋望 / Kataoka Hiromi (名古屋大 / Nagoya City Univ.)

実施機関担当者： 鳥居 実恵 / Torii Mie, 林 育生 / Hayashi Ikuo, 坂口 佳充 / Sakaguchi Yoshimitsu (名古屋大 / Nagoya Univ.)

▶ KEY WORDS Photodynamic Therapy, Cancer, Heteroatoms, Photosensitizer, Sugar

概要 | Overview

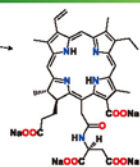
近年、光照射によってがん治療を行う光線力学療法 (PDT) は、身体への負荷が小さいがんの治療法として注目されています。そこで、がん細胞が有する糖を取り込みやすい性質の薬剤応用を試みました。ヘテロ原子の反応性を利用することにより、糖鎖部分を薬剤分子に導入したチオグルコース連結クロリンe6の合成に成功し、各種同定測定によって分子構造が明らかとなりました。本薬剤は光照射により高い抗がん効果を示しました。

Recently photodynamic therapy (PDT) is one of the promising non-invasive treatments for cancer. Cancer cells have a higher affinity for sugar comparing with normal cells, thus incorporation of a sugar moiety may produce improved anticancer drugs. By using reactivity of a heteroatom, thio-glucose-conjugated chlorin e6 was synthesized and identified clearly, and remarkable anti-cancer effects were shown by photoirradiation.

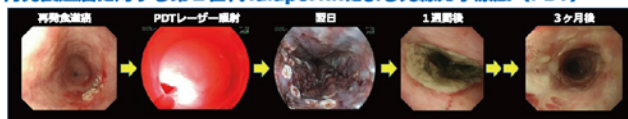
現在の治療例と問題点

Current treatment and related issues

- 既存薬の一つであるTalaporfin Na (レザフィリン®) の分子構造 (2015年10月 保険適応) ⇒ 光照射による治療
 - ・腫瘍 (がん) 選択性、集積性が低い
 - ・周囲の正常粘膜も広範囲に潰瘍化 (食道狭窄の可能性)
 - ・こどもや高齢者には、非常に深刻



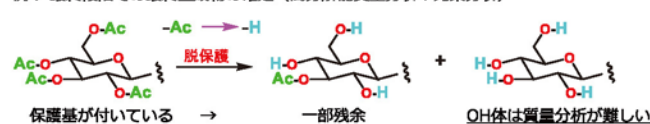
再発食道癌に対する第2世代Talaporfinによる光線力学療法 (PDT)



ナノプラ計測により構造決定に大きな進展

Significant progress by the measurements in Nagoya Nano-Plat.

- これまでに合成してきた薬剤も、糖導入により解析が困難であった。例：最終段階での最終生成物の確定 (高分解能質量分析+元素分析)



- ・すべてが完全に脱保護できているか?
 - ・分解反応は生じていないか?
 - ・高純度化合物として合成できているか?
- 名古屋大ナノプラによって、各反応段階すべて確認できた。⇒ 動物実験に大きな道筋

・ Ichikawa, H.; Yano, S.; Nomoto, A.; Kataoka, H. et al., *Anticancer Research*, **39**, 4199 (2019).

各種がん細胞に対する抗がん効果

Anti-cancer effects for various cancer cells

- がん細胞に対する効果
合成した最終薬剤 (G-Chlorin-e6) の各種がん細胞に対する効果 (左, IC₅₀, μM) とイヌ乳癌細胞内導入の様子 (右, 蛍光イメージング, 赤い点が薬剤)
⇒ 非常に微量で大きな効果 ⇒ マウス (in vivo) でも高いCR率

細胞種	Talaporfin	G-Chlorin-e6
胃癌 MKN45	10.9	0.00059
大腸癌 HT29	14.7	0.0016
食道癌 OE21	15.8	0.00046
食道癌 KYSE30	4.56	0.00028

・ Nishie, H.; Kataoka, H.; Yano, S.; Nomoto, A. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **4**, 1204 (2018).
・ Osaki, T.; Okamoto, Y.; Nomoto, A.; Yano, S.; Kataoka, H. et al., *Cancers*, **4**, 636 (1-19) (2019).

解決指針

Aim and solution

- 糖は体内で多く活躍 (高い生体適合性)
糖 (グルコース) はがん細胞が盛んに吸収
薬剤に導入 ⇒ フォールブルグ効果
がん部位への集積性向上



フォールブルグ効果 (Warburg effect) :

エネルギーを多く得るため、がん細胞はグルコースを多く代謝
Warburg, O. *Science*, **123**, 309 (1956).

糖集積の実用例 : 18FDG (乳癌検査などに用いられる)



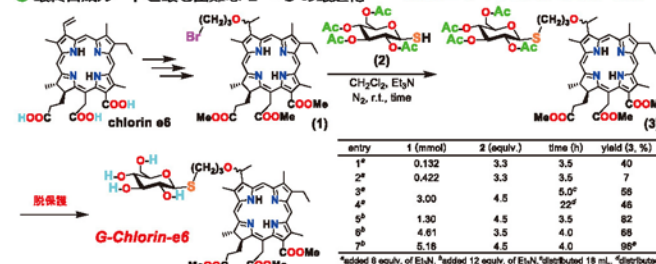
G-Chlorin-e6 をターゲットとして設定

糖誘導体は、その困難さから医薬のみならず、有機合成化学的にも大きなチャレンジ

工業的な大スケール製造の可能性を明示

Establish of large-scale synthesis for manufacturing production

- 最終合成ルートと最も困難な 1 → 3 の最適化 実験室で10gを超える合成に成功!

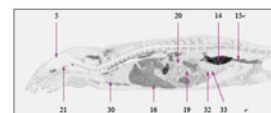


・ Nomoto, A.; Kataoka, H.; Tanaka M.; Yano, S. et al., *Heterocycles*, **103**, 1108 (2021).

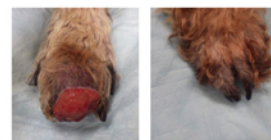
アイソトープイメージングで安全性を確認

Isotope imaging for safety

- 薬剤動態とイヌ腫瘍の治療
14C 薬剤 (ホット試薬) でのラジオアイソトープイメージング: マウスでは24時間で完全に排出され、体内に残存しない良好な薬剤
⇒ 日帰り癌治療への応用に展開



イヌの脚部腫瘍治療と治療の様子
数回のレーザー照射によりほぼ完治
⇒ 癌細胞のアポトーシスの可能性



・ Kataoka, H.; Tanaka M.; Nomoto, A.; Yano, S. et al., *J. Clinical Medicine*, **10**, 841 (1-14) (2021).
・ Narumi, A.; Ikeda, A.; Nomoto, A.; Yano, S. et al., *Chemistry Letters*, **48**, 1209 (2019).

医学 (名古屋大) + 工学 (阪府大) + 理学 (奈良女大) + 農学 (鳥取大) + 薬学 (東薬大) + 高分子化学 (山形大) ⇒ 全国異分野連合による成果

無害な新光薬剤として大きな期待!

CONTACT

野元 昭宏 阪府大 / Nomoto Akihiro Osaka Pref. Univ.
坂口 佳充 名古屋大 / Sakaguchi Yoshimitsu Nagoya Univ.
実施機関: 名古屋大 / Nagoya Univ.