

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 「がん微小環境を標的とした革新的治療法の実現」

(がん細胞の低酸素・低栄養耐性を利用した抗がん剤の開発)

2. 研究開発代表者： 江角 浩安 (学校法人東京理科大学 研究推進機構生命医科学研究所)

3. 研究開発の成果

① 有望な候補化合物の最適化

体重減少や行動変化がない用量(PVZA-4104;15, PVZA-4108;100 $\mu\text{g}/\text{mouse}$, i.p.)で腫瘍体積増加抑制傾向がみられたが有意差はつかなかった。PVFP-1869(B)はミトコンドリア膜電位低下と正常細胞(WI-38)毒性を示すことが分かった。PVZB1077 の作用点は、エネルギー産生の抑制であるが呼吸系ではないことがわかった。最適化はこの化合物を中心に行う方針である。

② 有望な化合物の抗腫瘍メカニズムの検討

キガマイシン D の作用点は、ミトコンドリアにおいてプロトンの移動を伴わないカリウムイオンの移動であることがわかった。PVZB1077 はミトコンドリアの酸素消費の抑制、アンカップリングは引き起こさない。しかし、PVZB1077 も同様にミトコンドリアの膜電位を最終的には低下させることがわかった。アルクチゲニン投与により腫瘍組織の低酸素領域が顕著に減少していた。(特許申請中)

③ プログラムの総合的推進 本年度の特筆すべき成果は、アルクチゲニン投与により動物に移植した腫瘍の腫瘍血管網が大きく変化するものの発見である。柔軟性を持ち栄養飢餓耐性解除から始まったものも微小環境改善へと広げて 行くことも検討する。

④ 微生物二次代謝産物からの候補化合物の精製と構造決定 昨年に引き続き、カビの生産する低栄養選択的細胞毒性物質 2 種について、細胞内のグルタチオンと直接結合することにより細胞内グルタチオン濃度を低下させ、活性酸素種の量を増加させることがわかった。よって、これら化合物は活性酸素種による酸化ストレスを増加させ、その結果として細胞死を誘導 すると考えている。

⑤ がん細胞の低酸素・低栄養耐性を利用した抗がん剤の開発における、リード化合物取得を目指したスクリーニングと構造最適化

PVZA-4096, 4099, 4104, 4108 をスケールアップ合成し、マウス毒性・腫瘍モデル試験に供した。血漿中 PVZA-4104 濃度を LCMS 測定し、0.5~24 時間後のいずれも薬物を検出できないため、血中での速やかな代謝が示唆された。作用機序解析では、PVFP-1869(B)はミトコンドリア膜電位低下と正常細胞(WI-38) 毒性を示すことが分かった。しかし分類 A と C ではそのような作用はなく、特にこれらは細胞内 ATP 減少がグルコース飢餓選択的であり、細胞増殖阻害と相関することを明らかにした。

⑥ コンゴ 産薬用植物など各国伝統薬物からの栄養飢餓耐性阻害活性化合物の単離・同定 栄養飢餓選択的細胞毒性(PC50, 47.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$)を示したコンゴ産薬用植物 *Aflamomum melegueta* の CHCl_3 エキスから、各種クロマトグラフィー手法を組み合わせ7化合物を単離した。