

# 新規抗ガン剤の開発

- ノードマウスを使った動物実験 -

山形大学工学部技術部

物質化学工学科 佐藤 和昭

## 1. はじめに

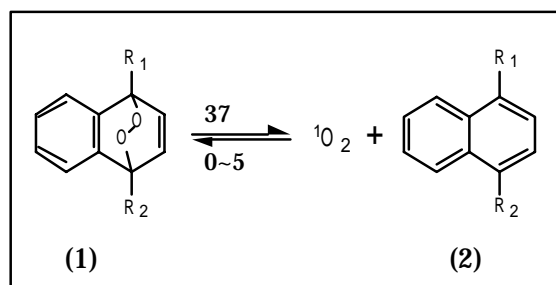
反応性に富み、非常に酸化力の強い「活性酸素」は、生体系に種々の傷害をもたらすことから、老化や疾病、発ガンとの関わりで近年大いに注目されている。

スーパーオキシド、ヒドロキシラジカル、過酸化水素、一重項酸素の4種を狭義の活性酸素と呼び、広義には、ペルオキシラジカル、排気ガスに含まれる窒素酸化物やオゾンなど、酸素由来の生体内で重要な役割を果たしている反応活性種が含まれる。

これらをまとめてフリーラジカルと呼び、それにより生じる傷害、疾病を防ぐための予防薬、治療薬の開発も精力的に行われている。

一方、生体における活性酸素は、すべてがマイナスの効果をもつわけではなく、放射線療法や光化学療法、マイクロ波療法など多くのガン治療で利用されていることからわかるように、ガンを死滅させる絶大な効果を持っている。

著者らは、ある種のナフタレン誘導体が一重項酸素 ( $^1O_2$ ) と反応してエンドペルオキシド(1)を形成し、逆に熱分解によって  $^1O_2$  を放出する反応に着目して、新規抗ガン剤としての利用に向けた研究を行っている。



## 2. 一重項酸素の発生原理

1,4-ジ置換ナフタレン(2)に一重項酸素を反応させると(右式)、渡環過酸化物であるエンドペルオキシド(1)が生成する(左式)。このエンドペルオキシドは0~5の低温下では安定であるが、加温すると熱分解を起こして  $^1O_2$  を放出し、元の1,4-ジ置換ナフタレンに戻る性質を有している。

分解速度は温度によって大きく異なる。エンドペルオキシド 1b ( $R_1 = CH_2CH_2COOH$ ,  $R_2 = CH_3$ ) の半減期は、23 で 144 分、37 で 27 分であり、室温では分解がひじょうにゆっくりであるが、ヒトの体温では速やかに分解して  $^1O_2$  を放出することがわかった。

すなわち、冷凍庫で保管した(1)を室温ですばやく水に溶かしてガン組織に投与すれば、(1)は体温によって自ら分解しながら約 30 分かけてガン組織に  $^1O_2$  を放出することになる。 $^1O_2$  の放出量は(1)のモル数に比例するので、放射線療法や光化学療法、マイクロ波療法などと違って一重項酸素の発生量を定量的にコントロールすることが可能である。

## 3. ガン細胞に対する効果

そこでまず、医学部生化学第2教室との共同研究により、ヒトの肝ガン細胞である HepG2 を用いて細胞実験を行った。

$R_2$  に親油性基であるメチル基 ( $-CH_3$ ) を導入した(1b)では 93~100%のガン細胞が死滅したのに対し、 $R_1R_2$  とともに親水性基である  $CH_2CH_2COOH$  基を導入した(1a)では、細胞死滅がまったく見られなかった。

このことから、親油性基を導入した(1b)は HepG2 の細胞膜を透過し細胞質内で  $^1\text{O}_2$  を発生するのにに対し、親水性の(1a)は透過できずに細胞膜外で  $^1\text{O}_2$  を発生しているのではないかと推論づけられる(図1)。

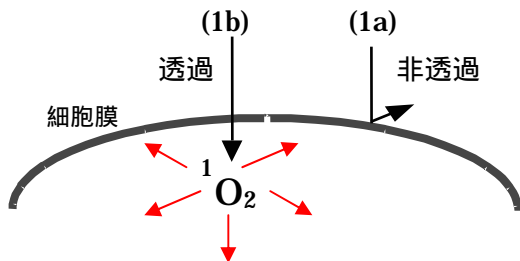


図1 1a、1bの細胞死滅効果の違い

現在、生化学的見地から  $^1\text{O}_2$  の作用機序の究明を進めているが、この推論が正しければ、メチル基より親油性の高い置換基を導入すれば、さらに高い細胞死滅効果が得られるはずである。

そこで、ブチル基 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) を導入した新規エンドペルオキシド (1c) を合成し、LDH 法により ID<sub>50</sub> (細胞の半数が死滅する試薬濃度) を測定し、1b と比べてみた。

1b の ID<sub>50</sub> が約 2mmol であったのに対し、1c の ID<sub>50</sub> は 1b の 1/4 濃度に当たる 0.5mmol であった(図2)。すなわち、1c の抗ガン作用は 1b より 4 倍高く、親油性の向上が抗ガン効果の向上に結びつくことが裏付けられた。

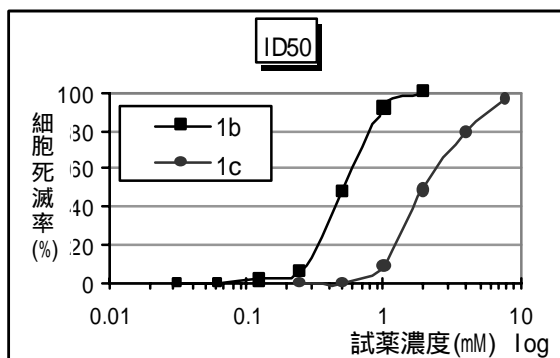


図2 1bと1cのID50比較

#### 4. ノードマウスを使った動物実験

細胞レベルではエンドペルオキシドの抗ガン作用が実証されたので、今年4月から医学部第2内科との共同研究による動物実験を開始した。

ノードマウスの皮下に HepG2 を植え付け、4~6週間後、腫瘍が十分大きくなったところでエンドペルオキシド 1c を注射して、ガン組織に対する抗ガン効果を調べた。



写真1 1cm<sup>3</sup>大に育った腫瘍



写真2 壊死して小さくなった腫瘍

動物実験の結果詳細は発表会にて。