

次世代型光線力学療法を指向した
刺激応答型光感受性分子の創製

2021 年度

北 村 貴 士

報告番号	㊦ 乙 第	号	氏 名	北村 貴士
主 論 文 題 名 :				
次世代型光線力学療法を指向した刺激応答型光感受性分子の創製				
(内容の要旨)				
<p>光線力学療法は、人体に無害な光と光感受性分子を用いた治療法であり、外科手術を必要とせず、光照射をトリガーとして、がんなどの標的組織を選択的に破壊することができることから、患者への負担が少ない魅力的な治療法である。しかし、既存の光感受性分子では、太陽光などの治療目的以外の光の曝露により、正常組織において光過敏症などの副作用が誘発されることが重大な課題として残されている。このような背景の中、近年、がんなどの標的組織に過剰発現するバイオマーカーなどの刺激に応答して、光感受性の発現が OFF から ON に変化する刺激応答型光感受性分子が、光過敏症の課題を解決可能な次世代型光線力学療法のための候補分子として注目されている。本論文では、光感受性の OFF/ON が制御可能な新たな光感受性分子の探索と光感受性分子にがん細胞に過剰発現するバイオマーカーとの応答部位を付与した刺激応答型光感受性分子の創製について記述した。</p> <p>序論では、まず、現在の光線力学療法とその課題及び課題解決に向けた刺激応答型光感受性分子の開発例について概説した。次に、本研究で着目したがん細胞に過剰発現するバイオマーカーとしての過酸化水素 (H_2O_2) と、光感受性分子である天然物ネオカルチノスタチン・クロモフォア (NCS-chr) 及びヒポクレリン B について概説した。また、本研究で光感受性分子の活性評価の指標としたタンパク質光分解活性について先行研究を例に概説した。さらに、本研究の目的及び位置付けについて記述した。</p> <p>本論第 1 章では、NCS-chr の 2-ナフトール部分に相当する分子におけるタンパク質光分解活性の発見と光感受性に関する構造活性相関研究について記述した。すなわち、本分子が人体に無害な長波長紫外光の照射下、タンパク質を光分解することを初めて見出した。さらに、構造活性相関研究により、本分子が有する 1,3-ジカルボニルエノール構造が活性発現に重要であることを明らかにし、水酸基を保護することで光感受性を OFF に制御できることを見出した。</p> <p>本論第 2 章では、NCS-chr の 2-ナフトール部分に相当する分子を基本骨格とした H_2O_2 応答型光感受性分子の創製について記述した。すなわち、本分子が有する 1,3-ジカルボニルエノール構造の水酸基に、H_2O_2 応答性のボロン酸エステルを、ベンジルエーテルリンカーを介して連結したハイブリッド分子をデザイン及び合成後、長波長紫外光の照射下における光感受性を評価した。その結果、本ハイブリッド分子の光感受性が OFF であること、及び本ハイブリッド分子が H_2O_2 と反応して、光感受性が ON である NCS-chr の 2-ナフトール部分に相当する分子を放出することを明らかにした。さらに、本ハイブリッド分子の正常細胞 WI-38 及び H_2O_2 を過剰発現するがん細胞 B16F10 に対する光細胞毒性を評価した結果、B16F10 細胞に対して選択的な光細胞毒性を発現することを見出した。</p> <p>本論第 3 章では、ヒポクレリン B を基本骨格とした H_2O_2 応答型光感受性分子の創製について記述した。すなわち、ヒポクレリン B が有する 1,3-ジカルボニルエノール構造の水酸基に、H_2O_2 応答性のボロン酸エステルを連結したハイブリッド分子を合成後、生体透過性の高い可視光照射下における光感受性を評価した。その結果、本ハイブリッド分子の光感受性が OFF であること、及び本ハイブリッド分子が H_2O_2 と反応して、光感受性が ON であるヒポクレリン B を放出することを明らかにした。さらに、本ハイブリッド分子が生体透過性の高い可視光の照射下、B16F10 細胞に対して選択的な光細胞毒性を発現することを見出した。</p> <p>結論では、本研究を総括し、今後の展望について記述した。</p>				

