

研究区分		一般共同研究
研究課題		ヒトがん細胞を用いた MMP-9 阻害性抗転移剤の開発
研究代表者	所属・職名・氏名	徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部・教授・宇都義浩
研究分担者	所属・職名・氏名	徳島大学大学院先端技術科学教育部・大学院生・田中涼
	所属・職名・氏名	徳島大学大学院先端技術科学教育部・大学院生・芝一休
	所属・職名・氏名	徳島大学大学院先端技術科学教育部・大学院生・玉谷大
受入担当教員	職名・氏名	教授・佐藤博、准教授・遠藤良夫
【研究目的】	<p>がんはがん細胞だけでなく、血管や結合組織、免疫担当細胞といったがん周囲組織との相互作用の上で成り立っており、治療戦略としてがんの縮小ではなく再発期間の延長という観点から、がん転移を抑制できる血管新生阻害剤は最適な制癌剤であると思われる。平成 23-24 年度の共同研究において、低酸素サイトキシン誘導体 TX-2137 は、Akt および MMP-9 産生の抑制を介して抗転移活性を示すことを明らかにした。また、TX-2137 をリード分子として新たに分子設計・合成した TX-2282 が TX-2137 よりも強い抗転移活性を有することを示した。そこで、平成 25 年度は、中性子増感作用を有するホウ素原子を導入した新規抗転移剤の開発を目的とする。</p>	
【研究内容・成果】	<p>TX-2137 のホウ素含有誘導体として、ベンゼン環をフェニルボロン酸基に置換した化合物 1 および 2 を分子設計・合成した。フェニルボロン酸は中性子捕捉能とシアル酸に対する強い反応性を有し、フェニルボロン酸基を導入することで中性子捕捉療法 (BNCT) の薬剤としての有用性とシアル酸を含有する糖タンパク質を大量に発現する転移性腫瘍に対する特異性が期待できる。</p> <p>TX-2137 および化合物 1 の <i>in vitro</i> における細胞増殖抑制活性について、マウス黒色腫 B16-F10、マウス肺癌 LLC、ヒト胃癌 KKL5 および MKN-45、ヒト胎児腎細胞 293T、ヒト線維肉腫 HT-1080 細胞を用いて WST-1 アッセイより評価したところ、TX-2137 の数 μM という IC_{50} 値と比較して化合物 1 は 50~100 μM 以上と低い活性を示した。また、TX-2137 は MKN-45 細胞に対してアポトーシスを誘導するのに対し、化合物 1 は DNA ポリメラーゼ阻害剤に観察される細胞の膨化を引き起こすもののアポトーシスは誘導せず、サイトスタティックな作用に止まった。TX-2137 および化合物 1 の MMP-9 産生に対する影響について HT1080 細胞を用いたザイモグラフィアッセイにて評価したところ、TX-2137 は MMP-9 産生を抑制するのに対し、化合物 1 は 100 μM まで MMP-9 の産生阻害活性は認められなかった。また、マウス黒色腫 B16-F10 細胞を移植した発育鶏卵モデルを用いて抗転移活性を評価したところ、TX-2137 は有意な抗転移活性を示したのに対し、化合物 1 は全く抗転移活性を示さなかった。さらに、核融合型小型中性子発生装置を用いて、化合物 1 の中性子併用時の抗腫瘍活性についてヒト乳がん細胞 MCF-7 および T-47D を用いて WST-1 アッセイより評価したところ、中性子による抗腫瘍活性の増強は確認されなかった。以上の結果より、化合物 1 はボロン酸基の水溶性により細胞内取込率が低下したことで薬理活性が失われたと示唆される。今後は、化合物 2 および化合物 1 のボロン酸基を保護した誘導体を分子設計・合成し、抗転移活性を評価する予定である。</p>	
【成果等】	<p>【主な論文発表】</p> <p>1) Abe C, <u>Uto Y</u>, Kawasaki A, Noguchi C, <u>Tanaka R</u>, Yoshitomi T, Nagasaki Y, <u>Endo Y</u>, Hori H, Evaluation of the <i>in vivo</i> antioxidative activity of redox nanoparticles by using a developing chicken egg as an alternative animal model, <i>Journal of Controlled Release</i>, 182C, 67-72, 2014.</p> <p>2) Kuchiike D, <u>Uto Y</u>, Mukai H, Ishiyama N, Abe C, Tanaka D, Kawai T, Kubo K, Mette M, Inui T, <u>Endo Y</u>, Hori H, Degalactosylated/desialylated human serum containing GcMAF induces macrophage phagocytic activity and <i>in vivo</i> antitumor activity, <i>Anticancer Research</i>, 33(7), 2881-2885, 2013.</p> <p>【学会発表】</p> <p>・宇都義浩、遠藤良夫、佐藤 博、堀 均: Development of antimetastatic hypoxic cytotoxin TX-2137 targeting for Akt/protein kinase B、第 72 回日本癌学会学術総会、横浜市、2014 年 9 月 25-27 日</p> <p>【その他特筆事項】</p> <p>なし</p>	