

がん治療のあり方を変える光制御薬剤

薬剤の生物学的活性を制御することで、がんや、さらには他の疾患に対して、非常に特異的かつ効果的な治療や処置が可能になるかもしれない。スペイン国立研究協議会(CSCI)傘下のカタルーニャ先端化学研究所(IQAC)の研究者は、光薬理学による方法を発見した。

この新しいアプローチは、光で制御する薬剤である感光性分子を基本としている。薬剤の生物学的活性を制御するともいえる。

IQAC医療化学・合成グループの研究主導であり博士研究員であるライア・ホサ・カレレ氏(Laia Josa Culleré)は、「我々は小分子薬剤の活性をコントロールするために、外部ファクタとして光を用いる」と話す。「理想とするシナリオでは、薬剤は暗闇下では全く活性化しない。照射下で薬剤の3次元構造が変化し、生物学的ターゲットとの結合能が変化することで活性化する」。

チームの研究の中に、ケージデザインがある。既知の薬剤を修飾して、不活化する官能基を組み込むというものだ。照明を当てることによって、不可逆的なプロセスとして活性のある薬剤が放出される。また、チームは光スイッチングデザインも開発した。ここでは、光照射によって可逆的に構造が変化する官能基を組み込むよう、既知の薬剤を修飾する。光スイッチングデザインでは薬剤の生物学的活性のオンとオフを切り替えることができる。

オプトジェネティクスとは異なり、IQACチームは標準的な小分子を用いるため、細胞成分や治療ターゲットを設計する必要はない。ホサ・カレレ氏は、「光による外部コントロールによ



図1 光薬理学は、がんなどの疾患をより効果的に、より少ない有害な副作用で治療するための有望なアプローチである

り、高用量で高い効果を得られるはずである。一方で、他の健康な組織への影響を避け、患者への副作用を軽減できる。患者ごとに用量や投与計画を合わせるという個別化医療が可能になる」と話す(図1)。

光制御薬剤は、いくつかの治療領域において、外部からの光で生物学的活性を制御するために*in vitro*(生体外)または*in vivo*(生体内)で使用されている。例えば、彼女のチームは、疼痛モデルのマウスにおいて生体内での使用を実証したと述べる。

従来の技術では困難である、がん治療への研究が注目されている。抗がん剤の有効性はしばしば限られており、病的な細胞と通常の細胞を常に区別できないために副作用が生じてしまう。ホサ・カレレ氏によると、現在の薬剤のもう1つの大きな限界は、薬剤の生物学的活性を空間的・時間的に制御できないことだという。

研究チームは、腫瘍学でよく知られたターゲットであるヒストン脱アセチ

ル化酵素に取り組んでいる。ヒストン脱アセチル化酵素の既知の阻害剤は非常に毒性が高く、患者への投与が限られている。ホサ・カレレ氏は、「このため、非常によい例だと思った」と話す。「光に反応するようになれば、他の組織での毒性を回避できる」。

既知の阻害剤から始まり、構造を修飾して光応答性の官能基を導入した。異なる構造をもつ分子(実質的には薬)ライブラリを開発することで、生物学的・光化学的特性を評価できるようになった。最初の分子シリーズでは、酵素アッセイにおいて、暗所と明所で活性が50倍以上も変わることが確認された。また、がん細胞株を用いた細胞アッセイでは、いくつかの分子が事前に照射されることでがん細胞の増殖が抑えられ、一方で暗所では抑制できなかったことを発見した。

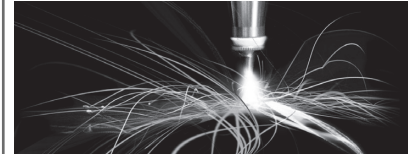
「他に報告されている分子との初めての重要な違い、つまり細胞アッセイにおける確実な違いである」と、ホサ・カレレ氏は述べる。しかし、最初の分

レーザー・光技術のお困りごとは
レーザー専門商社の

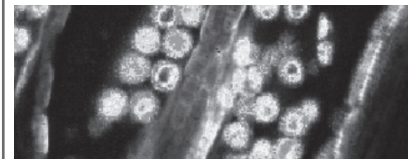


にお任せください!

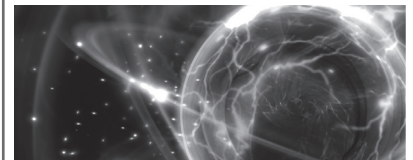
レーザー加工



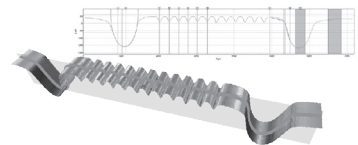
顕微鏡、バイオイメーキング



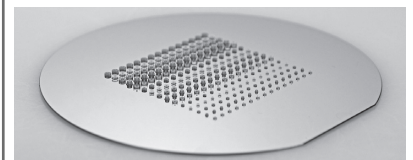
原子・分子・量子研究



検査・分析・評価



ナノフォトニクス、微細加工



光技術に関するご相談は

<https://www.japanlaser.co.jp/>

E-mail: jlc@japanlaser.co.jp



本社 〒169-0051 東京都新宿区西早稲田2-14-1

TEL: 03-5285-0861

大阪支店 TEL: 06-6323-7286

名古屋支店 TEL: 052-205-9711

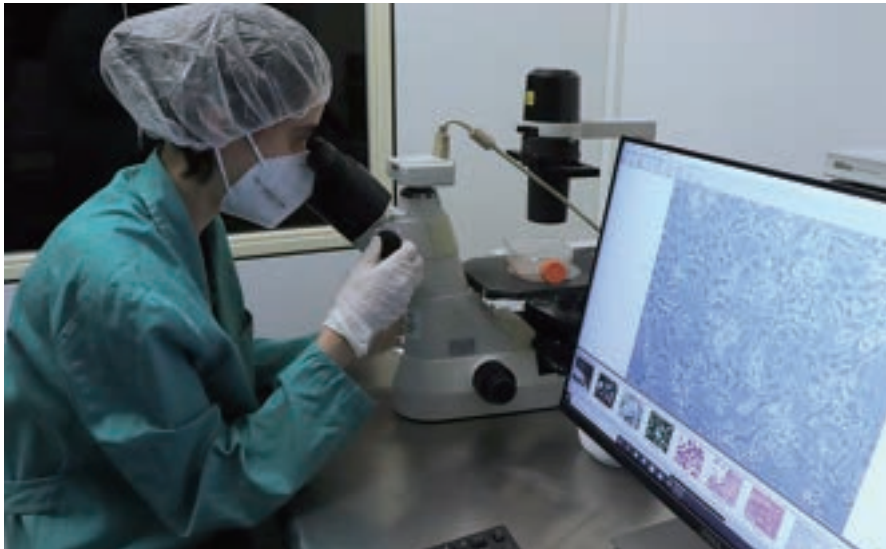


図2 ライア・ホサ・カレレ氏(写真)が率いるIQACの研究では、光で活性化・制御される薬剤が従来の化学療法を置き換えられるかどうか実証している

子シリーズには限界が1つあった。UV光によってのみ活性化されるが、この光は組織に有害であり、透過性が低いという問題がある。

研究チームはこの問題に対処するため、可視光領域にある緑の光で活性化できる分子を新たに作成した。ホサ・カレレ氏は、「我々の分子における重要な新規性だ」と話す。「報告されている他の分子のほとんどはUVまたは低波長の青色光を必要としている」。

長期的な目標は、開発中の分子(薬剤)を医療機関で提供し、より効果的で副作用が少ない安全な方法でがん患者を治療することだ。「次のステップは、分子を体内試験に進めることだろう」と、ホサ・カレレ氏は述べる。「このため、まずは分子を最適化する必要がある。そして、皮下腫瘍を発生させるマウスでがんモデルを確立させることを考えている」

こうした腫瘍は表面的なものである。分子は可視光で活性化できるため、研究者は皮膚の上から光を当てること、腫瘍領域だけで分子を活性化でき、他の部分では活性化しない。分子の作

用について暗闇下と照射下とで比較でき、さらに標準的な化学療法とも比較できる。

ホサ・カレレ氏は、「我々の分子は照射下でのみ腫瘍を縮小できると期待している。標準治療と比較してより長い効果をもたらし、毒性効果も少ないだろう」と話す。そのうえで、分子活性や物理化学的特性、薬物動態プロファイル、光化学的特性の最適化が必要になるだろう。これにより、生体内で光を照射できるデバイスの開発につながり、最終的には従来の化学療法を置き換える分子(薬剤)の臨床承認につながる可能性がある(図2)。

「これらの薬剤は、放射線治療の空間的精度と分子精度を組み合わせることで、患者により効果的で副作用の少ない治療をもたらすだろう」と、ホサ・カレレ氏は述べる。さらに、同氏のチームの方法は、腫瘍学意外にも活用できる可能性があることを付け加える。「我々のグループはすでに心臓学、視力、神経疾患に向けた光薬理学プロジェクトを進行している」。

(Justine Murphy)

LFWJ