2025 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	**STAT3 を標的とする分子イメージングプローブの創製研究** **－診断と治療を一体化するがん治療セラノスティクスへの可能性－**
キーワード	①SPECT 用分子プローブ、②STAT3、③がん微小環境

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏　名	ミヤザキ　アンナ 宮崎　杏奈
配付時の所属先・職位等 （令和７年４月１日現在）	大阪医科薬科大学　薬学部　助教
現在の所属先・職位等	大阪医科薬科大学　薬学部　助教
プロフィール	大阪薬科大学を卒業後、大学教員として教育と研究に携わり、メディシナルケミストリーや分子イメージングなど幅広い分野で経験を積んできました。現在は現職にて分子イメージングプローブの開発や分析手法の構築を中心に研究に取り組んでいます。研究室では、学生が主体的に学び、研究への意欲を高められるような指導を心がけています。

1. 研究の概要

がん罹患者数の急激な増加傾向に伴い、治療薬や医療技術の進歩とともにそれらを支える診断技術の高度化も求められている。現在では、分子標的薬や免疫療法の登場によって治療は大きく前進したが、その効果は依然として限定的であり現行の治療だけでは対応しきれない場合も多い。病巣の進行度、患者の状態、遺伝的背景や生活習慣などを含む複雑ながんの状態を正確に特徴づけることができれば、個々に応じた最適な治療を提供し、その効果を最大化することが可能となる。本研究では、がん治療における個別最適化を実現するため、がんの発生・進展や免疫抑制環境の形成に深く関与するシグナル伝達兼転写活性化因子3 (STAT3)に着目した。STAT3は多くのがんで活性化が認められ、病態を特徴づける汎用性の高いバイオマーカーとなり得ることから、STAT3を標的とした分子イメージングプローブの創製研究に取り組む。

2. 研究の動機、目的

がん治療薬の新たな標的として注目されているSTAT3は、がん微小環境内でリン酸化を亢進し、免疫抑制的な環境の形成に関与しながら、がんの拡大や悪性化を促すことが知られている。リン酸化STAT3の増加は、薬物奏効率、治療抵抗性、病態の悪化や予後不良と相関することが報告されており、STAT3の活性や発現量を把握することは、がんの病態評価、免疫状態の推定や治療効果予測に有用であると考えられる。

PET（Positron Emission Tomography）やSPECT（Single Photon

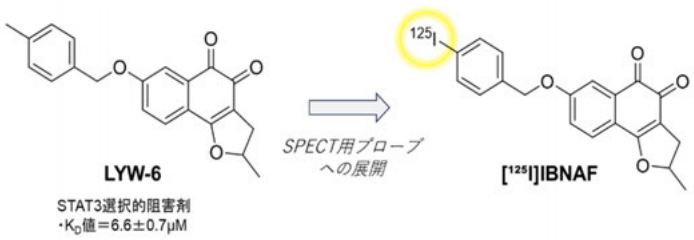


Fig. 1. SPECT 用プローブへの展開

Emission Computed Tomography）などの核医学分子イメージング技術は、生体内の特定の分子の挙動を非侵襲的に可視化でき、疾患の早期診断や治療効果のモニタリングなどに優れた手法である。本技術を用いてSTAT3を非侵襲的にイメージングすることができれば、個々の患者の病態を識別し、最適な治療を提供するための新たな診断基盤を構築できると考えた。

本研究では、強力なSTAT3選択的阻害剤であるLYW-6（Fig. 1, *Pharmacol. Res.*, **153**, 104661, 2020）をリード化合物とし、PETとSPECT両面からSTAT3標的分子プローブの創製を進める。これまでに、PET用プローブとして開発した^{18}F標識化合物：[^{18}F]FBNAFでは、STAT3特異的な腫瘍集積を確認（*EJNMMI Radiopharm. Chem.*, **9**, 46, 2024）しており、その知見を元に、SPECT用プローブとして^{125}Iを導入した化合物[^{125}I]IBNAF（Fig. 1）についても基礎的評価を行ってきた。しかし本化合物は、LYW-6と同等のリン酸化阻害活性を示し間接的なSTAT3親和性が示唆された（Fig. 2）ものの腫瘍集積は低く、イメージングの指標となる腫瘍/血液比は0.4とすべての時間において一定であった。また、非特異的吸着も高く薬液調整時の再現性も得られなかったことから、化合物の高い疎水性が体内動態に影響した可能性が考えられる。そこで本研究では、親水性リンカーを導入した新規化合物を設計・合成し、STAT3用イメージングプローブとしての基礎的評価を検討した。

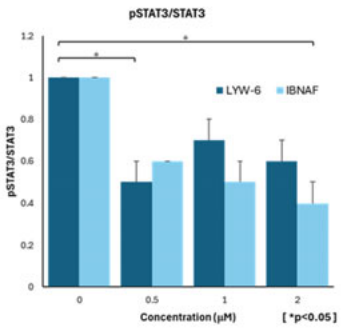


Fig. 2. STAT3 リン酸化(Tyr705)阻害実験

3. 研究の結果

LYW-6 をはじめ、Tyr705 リン酸化阻害活性を有する阻害剤は STAT3 の SH2 ドメインに作用することが必須であり、本部位への親和性には、SH2 ドメイン内の Tyr705 リン酸化部位のみならずその周辺の複数のサイドポケットに適合することでより強い結合親和性を発揮することが知られている。化合物設計にあたっては、母核である 2,3-Dihydro-naphtho[1,2-*b*]furan-4,5-dione と Iodo-benzene をつなぐリンカーを伸長しつつ、アミド基や miniPEG などの親水性官能基を導入することで、STAT3 親和性の向上と疎水性緩和を期待する化合物を設計・合成した。また、それぞれの化合物の標識体合成のための標識前駆体についても合成した。

それぞれの化合物のHPLCによる物性評価では、アミド基導入化合物では大きく疎水性が改善した。一方でminiPEG導入化合物ではIBNAFとほとんど差が見られなかったが、分子間相互作用の観点から疎水的相互作用や凝集性の緩和に貢献しうると考えている。

STAT3リン酸化(Tyr705)阻害実験では、両化合物ともに高濃度条件では濃度依存的な阻害傾向が示唆され、リンカーによるSTAT3との相互作用の変化が考えられた。また、疎水性の緩和が膜透過性に影響を及ぼしている可能性も考えられる。これまで、IBNAFは高い非特異的吸着性のためにSTAT3との直接親和性を評価することが難しかったが、これらの新規化合物では腫瘍切片を用いた結合評価やビアコアによる親和性解析など、より直接的な評価法の検討を進める予定である。


学生指導の様子

さらに、標識前駆体から ^{125}I 体を成功的に合成し、それらを用いてノーマルマウスおよび A549 担がんマウスを用いた生体内分評価を一部実施した。その結果、腫瘍部位への集積や化合物間で体内動態に違いが示唆される傾向を確認することができた。既存化合物との比較検討を行い、構造活性相関性に基づいた有用な知見を得ることができると期待している。これらの結果を踏まえ、今後より詳細な動物評価を進める予定である。

4. 研究者としてのこれからの展望

私はこれまで、主に生理活性ペプチドや低分子化合物を基盤としたメディシナルケミストリーを中心に、医薬品化学、有機化学、分子イメージング、ナノ医薬など複数の分野で研究経験を重ねてまいりました。これらの経験は、多面的な視点と新しい発想をもたらす源泉であり、今後も既存の枠にとらわれず学際的なアプローチで研究を推進していきたいと考えております。また、これまでに培った知識と技術を活かし、現在推進中の本研究をさらに深化・発展させていく所存です。医療に貢献できる成果を継続的に生み出していけるよう、今後も研鑽を重ねてまいります。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、本奨励寄付金に採択いただき、誠にありがとうございました。贈呈式では、企業の皆様やご関係者の方々、ならびに日本私立学校振興・共済事業団の皆様の温かい思いや期待を直接感じ、大変胸が熱くなったことを覚えております。

本研究では放射性核種や動物実験等など、高額なものや慎重に検討を重ねる実験も多く、ご支援により研究活動を大きく前進させることができました。また何より、本研究に関心を寄せていただいたことは大きな励みとなり、研究者として改めて身の引き締まる思いでおります。現在取り組んでいる分子イメージングプローブの開発は、がんの状態を可視化し、患者ごとに異なる治療効果をより正確に評価するための新しい診断技術につながる可能性があります。また将来的には、診断と治療を一体化するセラノスティクスとして、がん治療の新たな選択肢を生み出しうるものです。

いただいたご支援に応えるべく、研究者として社会に貢献できる成果を生み出せるよう、今後も励んでまいりたいと思います。