

## 新規抗がん剤開発のための水溶性化修飾法の確立 ーアミド構造特異的メチル化反応の有効性ー

### 研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	イチマル ヨシミ 市丸 嘉
所属等	金城学院大学 薬学部 助教
プロフィール	私は薬学部 6 年制教育課程の第 1 期生として日本大学薬学部薬学科を卒業後、日本大学大学院薬学研究科博士課程を修了し、博士（薬学）を授与されました。その後、博士研究員として日本大学薬学部で勤務し、平成 29 年度より現在の職位に就きました。新規課程の薬学教育を修了した研究者として、特に基礎化学をベースに、質の高い薬剤師、薬学研究者の養成に尽力すべく、日々精進しています。資格：薬剤師、公認スポーツファーマシスト。専門：創薬化学、生物有機化学。

### 1. 研究の概要

新規抗がん剤候補化合物である Epox/Ind は、高い抗がん活性を有する一方、水溶性が極めて低い点が大きな欠点である。本研究では、Epox/Ind のアミド構造をメチル化することで水溶性を改善できるか検討した。結果、アミド構造のメチル化は、Epox/Ind の水溶性を改善し、加えて抗がん活性をわずかに増強させることを見出した。本研究成果は、これまでに例のない手法で水溶性の改善を試みた例であり、Epox/Ind 以外にも、難水溶性を欠点とする医薬品化合物への応用が期待される。

### 2. 研究の動機、目的

**【研究の動機】** 日本人の 2 人に 1 人が生涯でがんに罹患するとされている近年、新しい抗がん剤の開発には大きな需要がある。私はこれまで、インディルビン誘導体の抗がん作用に注目して研究を行ってきた。インディルビン誘導体は植物由来の化合物であり、アミド構造をもつインドール化合物である。また、がん細胞において活性を持つ特定の分子に対して選択的に作用する薬（分子標的薬）としての可能性が期待されている。私が開発したインディルビン誘導体の 1 つ” Epox/Ind” は、肝臓がん、膵臓がん、神経芽腫など、複数のがんに対して、他のインディルビン誘導体よりも強く作用することが示されている。しかし、インディルビン誘導体は水に極めて溶けにくく、この性質が医薬品の開発において大きなネックになっている。これまでに、インディルビン誘導体の抗がん活性を維持しつつ、水溶性を改善する方法は確立されていない。そんな中、最近、アミド構造がメチル化されたインディルビン誘導体は、水系溶剤に極めて溶けやすくなることを見出し、Epox/Ind の水溶性を改善するために利用できないかと考え、本研究の発案に至った。

#### **【研究の目的】**

Epox/Ind のアミド構造をメチル化したインディルビン誘導体” Epox/Ind-2MeO (Epox/Ind  $\Delta$ 1,2*O*-Me)” を用いて、1：水溶性が改善するか、2：抗がん活性に影響があるか、を検証する目的で研究を行った。

### 3. 研究の結果

**【水溶性の改善】**本研究ではまず、求電子的メチル化剤を用いて Epox/Ind のアミド構造を特異的かつ効率的にメチル化する方法を確立し、Epox/Ind-2MeO の製法を確立した。Epox/Ind と Epox/Ind-2MeO の、がん細胞培養液に対する溶解度を比較したところ、メチル化によって水溶性が 10 倍改善した。化学計算ソフト Spartan'16 を使用して Epox/Ind と Epox/Ind-2MeO を比較したところ、水溶性に関連するパラメーターのうち、双極子モーメントの値が 2 倍以上異なることを見出した。一方で、油水分配係数や極性表面積などのパラメーターは、Epox/Ind と Epox/Ind-2MeO の値にほとんど差はなかった。以上から、Epox/Ind のアミド構造をメチル化すると、分子の双極子モーメントが変化し、水溶性が向上することを見出した。

**【抗がん活性への影響】**続いて、Epox/Ind と Epox/Ind-2MeO の抗がん活性を比較した。まず、肝臓がん、膵臓がん、乳がん、膀胱がん、子宮内膜がん、それぞれについて代表的ながん細胞を用いて、がん細胞の増殖抑制活性を比較した。結果、Epox/Ind-2MeO は、乳がん細胞に対する活性が Epox/Ind よりわずかに低下したものの、その他のがん細胞については Epox/Ind-2MeO の方ががん細胞の増殖抑制活性が強かった。がん細胞の増殖を抑制する機序を検討したところ、Epox/Ind と Epox/Ind-2MeO は共にがん細胞のアポトーシス（周囲の細胞へ悪影響を及ぼさないように引き起こされる細胞の自殺機構）を引き起こすことが示された。また、Epox/Ind と Epox/Ind-2MeO ががん細胞にアポトーシスを引き起こす要因として、細胞増殖過程（細胞周期）に異常を生じさせる（具体的には G2/M arrest）が共通していることを見出した。以上から、Epox/Ind のアミド構造をメチル化すると、多くのがん細胞に対する抗がん作用が増強すること、抗がん作用機序には変化がないことが示された。

**【小括】**Epox/Ind のアミド構造をメチル化すると、水溶性が改善し、がん細胞の増殖抑制活性が増強した。がん細胞の増殖抑制活性は、がん細胞にアポトーシスを誘導することに由来することを見出した。

### 4. これからの展望

本研究成果によって Epox/Ind の抗がん活性を維持しつつ、水溶性を改善する方法が見出された。現在、溶解補助剤を用いて Epox/Ind-2MeO の水溶性を 20 倍以上向上させること成功し、さらなる水溶性の改善に取り組んでいる。水に溶けづらい物質を使用する動物実験では、多くの場合、有機溶媒など生体内に存在しない溶剤に溶かして注射し、動物に投与する。一方で水に溶ける物質は、動物の飲料水や餌に混ぜて投与することが可能で、実験動物への負担を格段に軽減できる。本研究成果によって、Epox/Ind-2MeO を用いた動物実験の展望も開けたことから、臨床試験への橋渡し研究を進めていきたいと考えている。

### 5. 社会に対するメッセージ

本奨励金によって、私が開発した抗がん剤候補化合物 Epox/Ind の水溶性を改善し、新薬としての可能性をより高めることに成功しました。今後とも新薬開発までに生じる課題を着実に克服していきたいと考えています。私は本研究成果を挙げるために、これまで行ったことのない実験法取り入れた実験を設計し、新しい実験スキルを獲得することができました。これはひとえに、新しい実験法にチャレンジするために必要な研究資金源となった本奨励金、延いては奨励金への支援をいただいた協賛の皆様のおかげです。厚く御礼申し上げますと共に、本研究成果に興味をお持ちいただけましたら、お気軽にお声がけいただきたく存じます。今後とも、本研究成果をベースに、更に多くの方々の目に留まる研究成果を挙げられるように、日々精進してまいりますので、ご指導ご鞭撻のほど何卒よろしくお願いいたします。