

近赤外線を用いた新規がん治療法の光化学反応過程を解明

～近赤外線が届きにくい深部がんへの適用に期待～

ポイント

- ・新しいがん治療法である光免疫療法の光化学反応過程を計算により解明し、実験的に証明。
- ・近赤外線が直接反応に関与するのではなく、薬剤を反応しやすい状態に変化させることを解明。
- ・近赤外線以外の方法によって薬を活性化することで、深部がんへの適用にも期待。

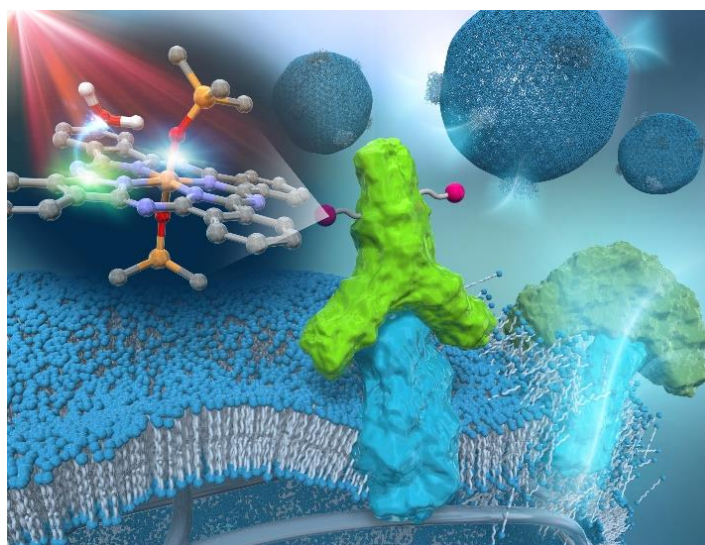
概要

北海道大学大学院理学研究院及び同大学創成研究機構化学反応創成研究拠点の小林正人講師、武次徹也教授らの研究グループは、同大学大学院薬学研究院の高倉栄男講師、小川美香子教授らと共同で、近赤外線を用いた新規がん治療法である光免疫療法で利用される IR700 という薬剤の光化学的反応過程を解明しました。

光免疫療法では、IR700 を抗体に結合させた薬剤を用い、これをがん細胞に結合させます。これに近赤外線を照射すると、IR700 に付随する水溶性の軸配位子が切断されて薬剤の凝集が起これ、薬剤が結合したがん細胞のみを殺すことができます。研究グループでは、この近赤外線の役割を量子化学計算というコンピュータシミュレーションを用いて明らかにしました。その結果、IR700 の軸配位子切断は周辺にある水分子との反応（加水分解）により起こること、そして近赤外線は薬剤に電子を注入して「ラジカルアニオン」という状態をつくり出すことのみに関与していることを突き止め、IR700 分子を用いた実験によってこの光化学反応過程が正しいことを証明しました（図 1）。

本研究で見出したメカニズムを踏まえることで、近赤外線が届きにくい生体深部のがんにも IR700 を用いたがん治療が可能となるものと期待されます。

なお、本研究成果は、2020 年 5 月 25 日（月）公開の *ChemPlusChem* 誌（オンライン版）に掲載されました。



IR700 の光化学反応過程とその後のがん細胞死

【背景】

米国国立がん研究所の小林久隆主任研究員らにより見出された新しいがん治療法である光免疫療法は、がん細胞以外に対してほとんど毒性を示さないため、副作用の極めて小さい治療法です。さらに、がん免疫を合理的に活性化させる効果があることも発見されており、転移したがんへも有効であるなど、今後のがん治療を大きく変える可能性がある治療法として注目されています。光免疫療法では、IR700 という水溶性のケイ素フタロシアン化合物を結合させた抗体(抗体-IR700 複合体)をがん細胞に結合させます。抗体-IR700 複合体を投与した後、近赤外光を照射すると、IR700 の水溶性の軸配位子が外されて薬剤が凝集することで、薬剤が結合したがん細胞のみを殺すことができます。しかし、近赤外線がどのように薬剤に作用して水溶性軸配位子の切断が起こるのか、また、この反応のスイッチは近赤外線でなくてはいけないのかは未解明でした。

【研究手法】

本研究ではまず、量子化学計算というコンピュータシミュレーションを用いて IR700 を簡略化したモデルでその光化学反応過程を明らかにしました。これまでの実験から、反応の進行には近赤外線のほかに電子を与えやすい物質が必要なことが知られていました。これを基に、具体的に4種類の反応過程を考慮して、最も有望な反応過程を提示しました。

さらに、IR700 分子を用いたいくつかの実験で、この反応過程が正しいことを証明しました。

【研究成果】

まず、IR700 の水溶性軸配位子が切断される反応は、化学的には IR700 の周辺にある水分子との反応(加水分解)により起こることがコンピュータシミュレーションにより示唆されました。この事実は、水分子の中の酸素原子に特別な目印をつけて実験を行うことにより、この目印がついた反応生成物が得られることから、実験的に証明されました。また、IR700 に近赤外線が照射されると IR700 は励起状態という活性化された状態になりますが、この活性化された状態から直接水溶性軸配位子が切断される反応が進行する訳ではないこともわかりました。IR700 は励起状態になったあと、システインなどの電子を与えやすい化学物質から電子を受け取り、「ラジカルアニオン」という状態になります。コンピュータシミュレーションの結果から、IR700 のラジカルアニオン状態では、容易に水分子と反応して軸配位子が切断されることが示唆され、また、溶媒の水素イオン濃度により軸配位子切断反応の速度が変化することを予見し、実際に実験を行ってこれを証明しました。

今回の結果から、IR700 のラジカルアニオン状態を作り出すことができれば、近赤外線を用いなくても抗体-IR700 複合体を用いたがん治療が可能であることが示唆されました。

【今後への期待】

光免疫療法は、がん細胞を選択的に殺傷できる画期的な治療法ですが、がん細胞に結合させた IR700 に近赤外線を照射することでがんの破壊が開始されるため、近赤外線が届きにくい生体深部のがんに適用するためには、光ファイバーを患部に埋め込むといった侵襲的な処置が必要であり、また、適用できる部位も限定的です。本研究で見出したメカニズムから、ラジカルアニオン状態を生成する別の化学的方法を用いることで、近赤外線を届けることなく光免疫療法を用いたがん治療が行える可能性が高く、治療の適用範囲を飛躍的に拡大することが期待されます。

【謝辞】

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業 CREST 研究領域「独創的原理に基づく革新的光科学技術の創成」（研究総括：河田 聡）研究課題「光を用いたヒト生体深部での分子制御」（研究代表者：小川美香子）、JST 戦略的創造研究推進事業さきがけ研究領域「光の極限制御・積極利用と新分野開拓」（研究総括：植田憲一）研究課題「光と生体の新たな相互作用を利用したがん治療法の開発」（研究代表者：小川美香子）の支援を受けて実施されました。

論文情報

論文名 Theoretical and Experimental Studies on the Near-Infrared Photoreaction Mechanism of a Silicon Phthalocyanine Photoimmunotherapy Dye: Photoinduced Hydrolysis by Radical Anion Generation (ケイ素フタロシアニン光免疫療法色素の近赤外光反応機構に関する理論的・実験的研究:ラジカルアニオン生成による光誘起加水分解)

著者名 小林正人^{1,2}, 原田芽生³, 高倉栄男³, 安藤完太³, 後藤悠人³, 常田貴夫^{1,4}, 小川美香子³, 武次徹也^{1,2} (¹北海道大学大学院理学研究院, ²北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD), ³北海道大学大学院薬学研究院, ⁴神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科)

雑誌名 *ChemPlusChem* (欧州各国の化学会が共同出版する化学の専門誌)

DOI 10.1002/cplu.202000338

公表日 2020年5月25日(月)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院理学研究院 講師 小林正人 (こばやしまさと)

T E L 011-706-3502 F A X 011-706-3502 メール k-masato@sci.hokudai.ac.jp

U R L <https://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~qc/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimuhokudai.ac.jp

【参考図】

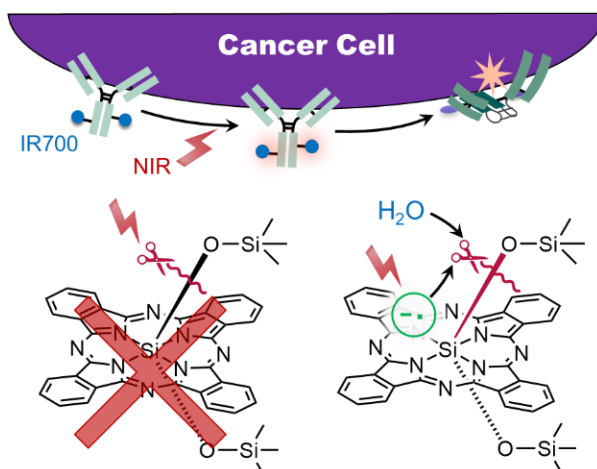


図 1. 近赤外線 (NIR) 照射は IR700 の水溶性軸配位子切断を直接引き起こすものではなく、IR700 ラジカルアニオンという電子が注入された状態を生じさせることのみに使われる。IR700 ラジカルアニオンと周囲にある水分子が反応して IR700 の軸配位子切断が起こり、その後のがん細胞死へとつながる。