

令和6年10月3日

報道機関 各位

## 光でがんを治療できる ロタキサン構造を有する新しい薬の開発に成功

### ■ ポイント

- ・レーザー光を用いてがんを治療する光線力学療法用の新しい治療薬として、環状オリゴ糖（シクロデキストリン\*<sup>1</sup>）によって光感受性物質\*<sup>2</sup>を封止したロタキサン型薬剤\*<sup>3</sup>を開発しました（図1）。
- ・環状オリゴ糖による包接により、光感受性物質の水溶性と安定性が向上しました。さらに、本ロタキサン型薬剤は効率良くがん細胞内に取り込まれ、既存薬よりも約50倍の薬効を示しました。
- ・ロタキサン構造を有する医薬品は市場に存在せず、本成果は創薬研究に新たな潮流を生み出すことが期待されます。

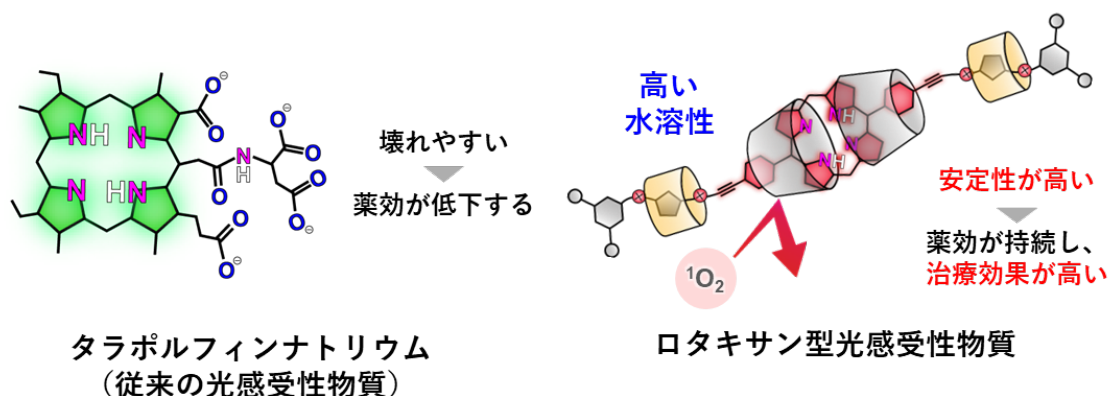


図1 ロタキサン型薬剤の構造概要

### ■ 概要

富山大学 薬学部 薬化学研究室の市川大貴博士課程大学院生、大石雄基講師、千葉順哉准教授、井上将彦教授、同 がん細胞生物学研究室の横山悟准教授、周越助教、および同 理学部 光化学研究室の野崎浩一教授、岩村宗高講師らの研究グループは、光線力学療法において既存薬を超える薬効を示すロタキサン型薬剤を開発しました。本研究成果は、令和6年9月26日にバイオマテリアル分野を取り扱う米国学術誌「ACS Applied Bio Materials」にオンライン掲載されました。

## ■研究の背景

光線力学療法は近年注目されている副作用の少ないがん治療法です。本治療法では薬剤となる光感受性物質を体内に投与したのち、がん組織にレーザー光を照射します（図2）。光を吸収した薬剤は、酸素にエネルギー移動を起こし、がん細胞障害性を有する活性酸素\*<sup>4</sup>を発生させてがんを治療します。しかし、本治療法に利用可能な光感受性物質は水に溶けにくいことに加え、発生した活性酸素に対する安定性が低いため、投与量が増え、その結果、副作用が増大するという欠点を持ちます。

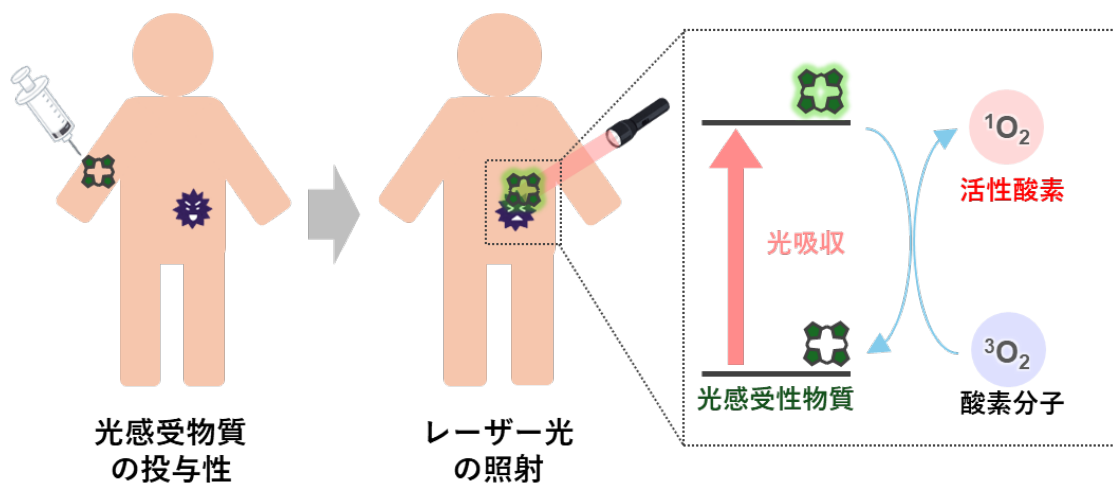


図2 光線力学療法の概要

## ■研究の内容・成果

本研究では光感受性物質の水溶性および安定性の低さを改善するための方法として環状オリゴ糖（シクロデキストリン）で光感受性物質を不可逆的に封止するロタキサン化戦略を利用しました。ロタキサンとは環状分子に軸分子を貫通させた後、軸分子の末端にストッパー分子を接続することで環状分子が軸分子から外れないようになった構造体を指します。今回、光感受性物質と環状オリゴ糖の複合体に解離を抑制するストッパー分子を結合させることで、生体内環境でも包接状態が維持されるロタキサン型薬剤を開発できました。光感受性物質が環状オリゴ糖によって外部環境から遮断されているため、本ロタキサン型薬剤は、高い水溶性と安定性を示しました。さらに、正電荷を帯びた本薬剤は、正常細胞よりも負に帯電しているがん細胞内に効率良く取り込まれました。本薬剤を投与したがん細胞に光を照射すると、有意ながん細胞死が起きることが確認されました。臨床利用されている従来の薬剤と治療効果を表す  $\text{IC}_{50}$  の値を比較したところ、本ロタキサン型薬剤は約 50 倍の薬効を有することがわかりました。

## ■今後の展開

本研究により、ロタキサン構造を持つ新しい薬の形の有用性を提唱することができました。今回開発したロタキサン型薬剤はさらなる改良の余地を残しており、封止する光感受性物質を変更することで生体深部に存在するがん組織の治療が可能となります。また、がん細胞への集積性を高める構造を修飾することで、副作用をさらに軽減する薬剤を開発できます。これらの改良と同時に、動物実験による実証を進めることで、世界初のロタキサン型薬剤を市場に提供できると期待されます。

### 【用語解説】

#### 1) 環状オリゴ糖 (シクロデキストリン)

グルコースと呼ばれる糖分子が、環状に6～8個連なってできる分子。内側に分子を包接し、その安定性や溶解性を改善できる。食品や医薬品の添加物として広く利用されている。

#### 2) ロタキサン

環状分子に軸分子を貫通させた後に軸分子の末端にストッパー分子を接続することで環状分子が軸分子から外れないようになった構造体

#### 3) 光感受性物質

特定の光を吸収して活性化される化合物。

#### 4) 活性酸素

エネルギーを受け取ることで反応性が上昇した酸素分子。細胞内に酸化ストレスを蓄積させることで細胞死を引き起こす。

### 【論文詳細】

論文名 : Water-Soluble Rotaxane-Type Porphyrin Dyes as a Highly Membrane-Permeable and Durable Photosensitizer Suitable for Photodynamic Therapy

著者 : Yuki Ohishi, Taiki Ichikawa, Satoru Yokoyama, Juri Yamashita, Munetaka Iwamura, Koichi Nozaki, Yue Zhou, Junya Chiba, and Masahiko Inouye

掲載誌 : ACS Applied Bio Materials

DOI : <https://doi.org/10.1021/acsabm.4c00844>

#### 【本発表資料のお問い合わせ先】

富山大学 学術研究部 薬学・和漢学系 講師 大石 雄基

TEL : 076-434-7527(直通) Email : [ohishi@pha.u-toyama.ac.jp](mailto:ohishi@pha.u-toyama.ac.jp)