



**研究課題名**      **がん特異的酵素活性の網羅的探索とこれに基づく革新的中性子捕捉療法プローブの創製**

東京大学・大学院薬学系研究科・教授      うらの やすてる  
**浦野 泰照**

研究課題番号： 19H05632    研究者番号： 20292956

キーワード： 蛍光プローブ、中性子捕捉療法、量子化学計算、がん、バイオマーカー

**【研究の背景・目的】**

がんなどの難治性疾患に対する治療法の確立は、現在の日本において極めて重要な課題であり、イメージングをはじめとする様々な基礎解析技術が世界的に開発され、画期的な診断・治療技術が近年多く開発されている。この中で研究代表者らは、世界初の独創的なアプローチである「化学蛍光プローブ」を活用した「臨床検体ライブイメージング」に基づき、全く新たな診断・治療技術の創成研究を展開し、画期的な精密蛍光ガイド手術等を実現する多くの成果を挙げてきた。

一方で、これまで開発してきたプローブでは可視化できないがん種もまだ多く、さらに蛍光プローブなどの光学的手法は深部イメージング・治療には適用できない。そこで本申請課題ではこれらの問題点を解決すべく、次項に掲げる課題を遂行し、従来法では可視化できないがん種のがん特異的バイオマーカー酵素の発見と迅速蛍光イメージングの達成、深部微小がんの治療・発見を実現する革新的中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy; BNCT) プローブの創製を図る。

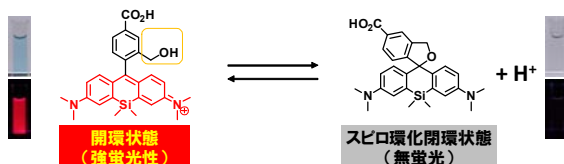
なお本研究課題は、先進的プローブ開発技術を持つ研究代表者を中心に、研究分担者として臨床外科医、中性子線照射装置開発研究者の参画を仰いで遂行し、上記目標の早期かつ確実な達成を図る。

**【研究の方法】**

本課題の研究方法は以下の通りである。

① 量子化学計算に基づく蛍光プローブの論理的設計とプローブライブラリーの創製、およびその臨床検体への適用による新たな疾患バイオマーカーの発見と術中迅速イメージング技術の確立

研究代表者が独自に確立してきた蛍光 ON/OFF 制御機構である分子内 spiro 環化平衡 (下図) の平衡定数を、密度汎関数法による量子化学計算を用いて正確に予測する系を確立し、これまで網羅的な開発が困難であった oxidase, reductase 類に対する全く新たなプローブの開発を実現し、それらから成るプローブライブラリーを作製する。次にそのプローブライブラリーを各種がん臨床検体へと適用することで、

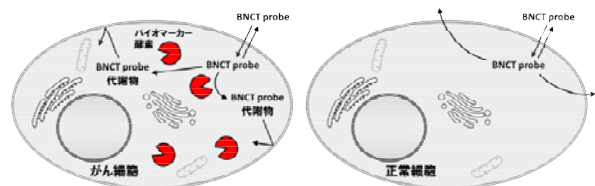


Nat. Chem., 2014, 6, 681-689.

新たなバイオマーカー酵素活性を発見し、新規術中イメージング技術を確立する。

② 深部微小がんの治療・可視化を実現する BNCT プローブの開発と機能実証

BNCT は、ホウ素(<sup>10</sup>B)と中性子との核反応で生じるα粒子やLiイオンを用いてがん細胞を殺傷する治療方法であり、正常細胞へのダメージが少ない画期的な治療方法として大きな注目を集めているが、がん細胞選択的に集積するホウ素含有薬剤の開発は極めて遅い。そこで本研究では、がん細胞選択性の高いバイオマーカー酵素活性を活用し、全く新たな原理に基づく小分子 BNCT プローブの開発を目指す。具体的には、がん細胞では酵素活性によって滞留性の高い生成物へと変化するが、正常細胞からは速やかに抜けていくプローブを開発し、高い T/N 比での BNCT 治療を実現する。(下図)



**【期待される成果と意義】**

量子化学計算を活用して非経験的に実用性の高い蛍光プローブを設計・開発する手法の確立は、世界初の成果になると共に、細胞・臨床イメージングに画期的な恩恵をもたらす。さらにバイオマーカー酵素活性を活用した新規 BNCT プローブは、「従来法とは一線を画す」深部微小がんの選択的治療、検出を実現する新規がん医療技術であり、その社会的意義は極めて高い。

**【当該研究課題と関連の深い論文・著書】**

- Uno S, et al., *Nat. Chem.* 2014, 6, 681-689.
- Umezawa K, et al., *Nat. Chem.* 2017, 9, 279-286.

**【研究期間と研究経費】**

令和元年度～令和5年度  
 154,100 千円

**【ホームページ等】**

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~taisha>  
<http://cbmi.m.u-tokyo.ac.jp>  
[uranokun@m.u-tokyo.ac.jp](mailto:uranokun@m.u-tokyo.ac.jp)