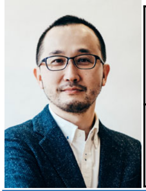
【基盤研究（Ｓ）】

患者毎の疾患特徴の個別可視化に基づく、新たな低分子がんセラノスティクス医療の創製

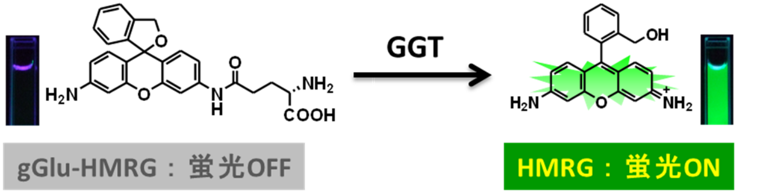


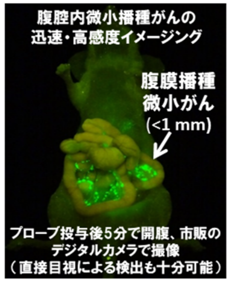
研究代表者	東京大学・大学院薬学系研究科（薬学部）・教授 浦野　泰照（うらの　やすてる）	研究者番号：20292956
研究課題情報	課題番号：24H00050 キーワード：酵素活性、がん、セラノスティクス、個別化医療、低分子治療薬	研究期間：2024年度～2028年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

研究代表者らはこれまでに、がんの外科手術療法において大きな問題となっている取り残しの問題を解決するべく、１mm以下の微小がんであってもこれを明確に検出することを可能とする手法の確立を行ってきた。具体的には、独自の蛍光プローブ設計法を多数確立し、がん細胞でその活性が亢進していると報告のあるGGTなどの酵素活性を検出可能な新規蛍光プローブを開発し、これらの局所散布によって微小がんの迅速検出を達成した（図1）。さらに蛍光プローブライブラリーを構築し、各種ヒト臨床検体へと適用することで、それぞれのがん種を選択的に検出可能な蛍光プローブのスクリーニングを行い、様々ながん種に対する蛍光プローブの発見と責任酵素の同定を実現した。見いだされたいくつかの蛍光プローブに関しては、現在その社会実装を目指した臨床試験が進行中である（図2）。以上のアプローチにより、がんをはじめとする様々な疾患で亢進している酵素活性を発見することができるようになったが、さらに研究代表者は2019-2023年度に行った基盤(S)研究において、その酵素活性による基質構造変化を活用することで、標的とする細胞にのみ特定の薬物を滞留させる技術の開発に成功し、実際に新規ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)プローブの開発に成功した。そこで本基盤(S)研究においては、この酵素活性による薬物滞留技術の拡充とその適用範囲のさらなる拡大により、同一酵素活性に基づく診断・治療薬の一体的開発を可能とする「セラノスティクス創薬」を達成し、副作用を最小限に抑えたがん治療法の確立を目指す。





Urano Y, et al., *Sci. Transl. Med.*, 2011, 3, 110ra119.

図1 代表者が確立してきた精密分子設計法に基づく酵素活性検出蛍光プローブの開発と、腹膜播種がんモデル動物への局所投与による迅速微小がんイメージング例

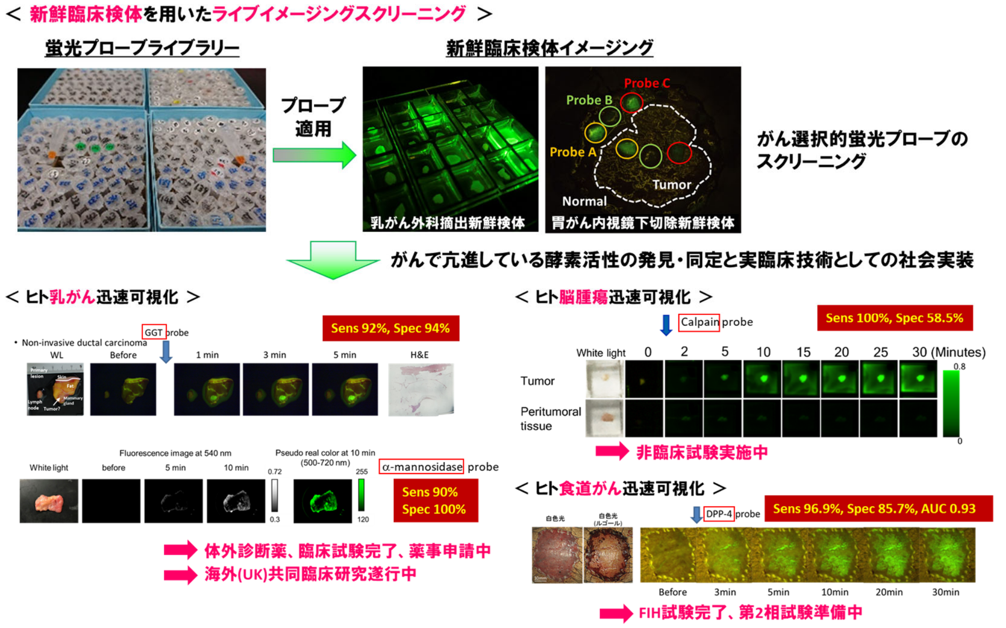


図2　蛍光プローブライブラリーを活用したがん選択的イメージングプローブの発見、責任酵素の同定と実臨床技術としての社会実装

●研究の目的

高い機能性を発揮する低分子セラノスティクス医薬品（蛍光・核医学診断薬、プロドラッグ型・核医学治療薬）を開発するための化学的原理を確立・拡充し、ライブイメージングによって患者さん毎のがん細胞の特徴を明らかにし、その情報に基づいて有効性の高い治療薬、治療技術を選択して、副作用を最小限に抑えながら病気の治癒を達成する、全く新たな実効性の高い個別化・精密医療技術の創製を目指す（図3）。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

分担研究者グループ（神谷、稲木、近藤）と協同して、以下の項目1-4の研究を行う。

1. バイオマーカー酵素活性によって細胞内滞留性を初めて発揮する核医学イメージング・治療プローブ類の新設計原理を構築し、イメージング・治療プローブライブラリーを構築する。（浦野、神谷）
2. バイオマーカー酵素活性によって細胞傷害性を初めて発揮する新規反応性母核構造を最適化し、それに基づき各種がんに対応可能なプロドラッグ型がん治療薬を網羅的に開発する。（浦野）
3. 項目1で開発する核医学イメージング・治療プローブ類の機能を、様々な動物モデルと機器をフルに活用して検証し、深部がんのセラノスティクス医療技術を構築する。（稲木、浦野）
4. 項目2で開発するプロドラッグ型抗がん剤の薬効・副作用を、独自に樹立した各種がんオルガノイド、ゼノグラフトマウスで検証し、実効性の高いセラノスティクス医療技術を構築する。（近藤、浦野）

上記項目の達成により、現状のがん分子標的薬の分子設計の困難さ、抗体・免疫治療薬の問題点である医療経済的な持続可能性を克服し、多くの患者さんに福音をもたらしうる、低分子診断薬・医薬品をベースとする新たながんセラノスティクス医療技術の創製する。

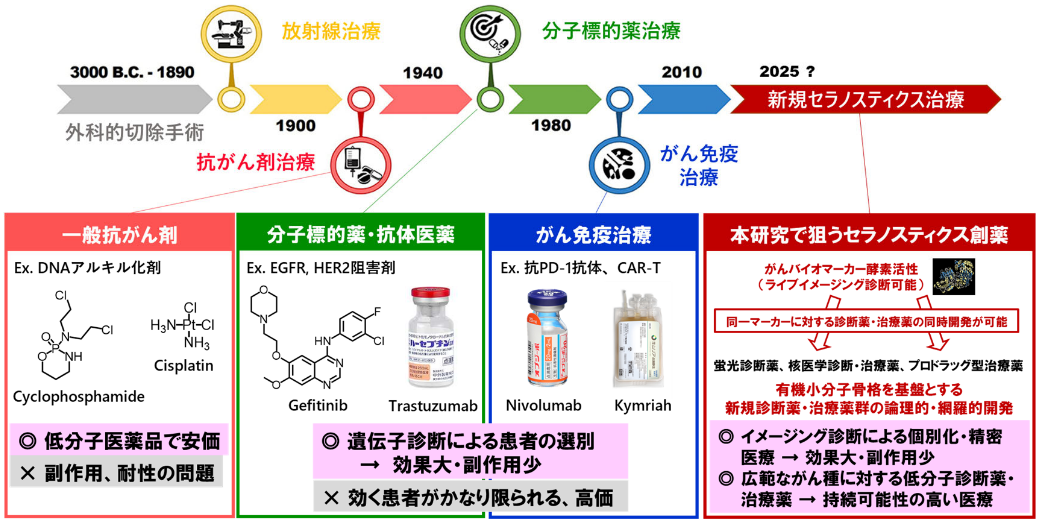


図3　各種がん治療技術の変遷、利点・問題点のまとめと、本基盤研究で確立を目指すセラノスティクスがん治療技術の狙い

ホームページ等	http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~taisha/ http://cbmi.m.u-tokyo.ac.jp