

抗がん剤開発における腫瘍移植鶏卵モデルの構築

宇都 義浩

徳島大学 大学院社会産業理工学研究部 生物資源産業学域

がんの発育鶏卵モデルは 1900 年代にはじまり、1980 年頃には我が国で先駆的な研究がなされてきたが、マウスの代替動物としての地位は未だ確立されていない。一方、欧米諸国では、マウス実験に対する厳しい規制のために発育鶏卵を用いた研究が活発に行われており、最近では、患者由来のがん組織を移植した Patient-Derived Xenograft (PDX) モデルの論文も報告されている。我々は、1998 年から開始した鶏卵漿尿膜 (CAM) 法を用いた血管新生阻害剤の創薬研究を皮切りに、2007 年以降は腫瘍移植鶏卵モデルを用いた種々の抗癌剤/制癌剤の創薬研究を行っている。

その 1 つとして、腫瘍移植鶏卵モデルを用いた創薬研究として抗転移剤の創製がある。低酸素微小環境は多くの固形腫瘍に見られる特徴であり、化学療法抵抗性、放射線療法抵抗性、血管新生、脈管形成、転移及び浸潤を引き起こす。また、セリンスレオニンキナーゼの AKT は多くのヒトがん細胞で過剰発現しており、細胞の運動、生存、アポトーシスの抵抗性、転移・浸潤等、がん細胞にとって重要な役割を持っている。そこで、低酸素サイトトキシン Tirapazamine に AKT 阻害能を付加した抗転移性低酸素サイトトキシンの創製を検討し、Tirapazamine 及び既知の AKT1/2 inhibitor をリードとして TX-2137 を設計・合成した。TX-2137 は種々の腫瘍細胞に対して強い細胞増殖阻害活性を示し、A549 細胞に対して強い低酸素細胞毒性を示した。また、AKT2 タンパク質のリン酸化を選択的に阻害し、AKT の下流標的である MMP9 産生を阻害した。さらに、腫瘍移植鶏卵モデルにおいてアドリアマイシンと同程度の抗転移活性を示した。

もう 1 つの例として、放射線増感剤の創製がある。低酸素腫瘍細胞は放射線抵抗性や再発の要因として長年研究されており、数多くの低酸素細胞放射線増感剤が開発されてきたが成功例は Nimorazole のみである。そこで、がん細胞では好気性・嫌気性に関わらず解糖系代謝が亢進してグルコースを多く消費する“ワールブルグ効果”に注目し、O-グリコシド結合を介してアセチルグルコースを導入したニトロイミダゾール誘導体 TX-2244 が高い放射線増感活性を示すことを明らかにした。また、放射線増感効果を有する上皮成長因子受容体 (EGFR) 阻害剤の Gefitinib にアセチルグルコースを修飾した誘導体 UTX-114 は、Gefitinib と同等の EGFR 自己リン酸化阻害活性、高いグルコース取込み阻害活性と放射線増感活性を有することを明らかにした。さらに、これらの放射線増感剤を評価できる腫瘍移植鶏卵モデルの構築にも成功した。

以上の例より、腫瘍移植鶏卵モデルは抗がん剤の創薬研究においてマウスに代わる *in vivo* 評価系になり得る可能性を有することが示された。