



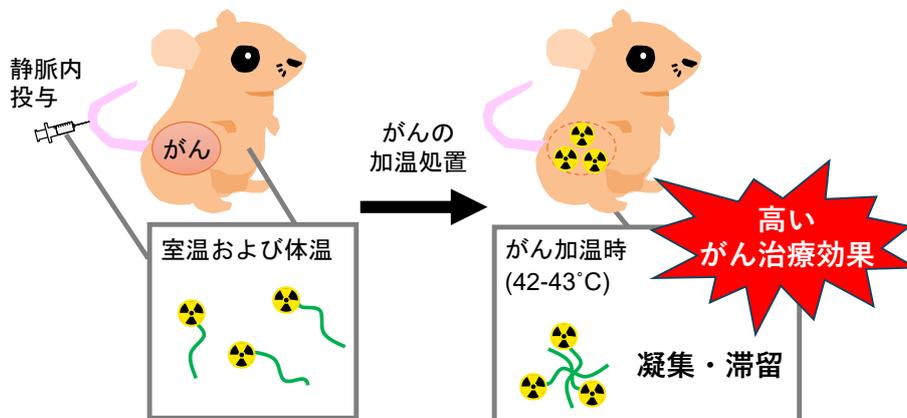
報道関係者 各位

2024年12月24日

ポリマーの熱応答凝集作用を利用したがん標的放射性治療用薬剤の開発  
～ポリマー型放射性薬剤によるがん治療への新たな挑戦～

神戸薬科大学 薬品物理化学研究室の佐野 紘平 准教授、山崎 俊栄 講師、向 高弘 教授らは、熱に応答して凝集するポリマーを母体とした、高いがん治療効果を示す放射性薬剤<sup>\*1</sup>の開発に成功しました。これまでに、がんを標的とする抗体などを母体とする治療用放射性薬剤が数多く開発されてきましたが、適応が特定のがん種に限定されることや全身への分布に伴い副作用が高頻度で発現することなどが問題となっています。本研究では、熱に応答して凝集するポリマーの放射性標識体を新たに開発し、これが、がんの加温処置との組み合わせによりがん細胞内へ高く取り込まれること、さらに、顕著な全身性副作用を認めることなく強力ながん治療効果を示すことを明らかにしました。これらの結果は、ポリマーを基本骨格とするがん治療用放射性薬剤の開発に有益な知見を与えるものと期待できます。

本研究成果は、2024年12月19日に、国際科学誌「*International Journal of Pharmaceutics*」への掲載に先立ち WEB 上で掲載されました。



: 治療用放射性同位元素で標識した熱応答凝集性ポリマー (凝集温度: 38°C)

<研究に関する問い合わせ>

神戸薬科大学 薬品物理化学研究室

准教授 佐野 紘平

〒658-8558

神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7540

FAX: 078-441-7541

E-mail: ksano@kobepharm-u.ac.jp

URL: <https://www.kobepharm-u.ac.jp/biophys/>

<報道に関する問い合わせ>

神戸薬科大学企画・広報課

〒658-8558

神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7505

FAX: 078-441-7506

E-mail: kikaku@kobepharm-u.ac.jp

URL: <https://www.kobepharm-u.ac.jp>



## 【研究の背景】

細胞傷害作用を示す放射線(アルファ線やベータ線)を放出する放射性同位元素を導入した薬剤(放射性薬剤)は、高いがん治療効果を示すことが知られていますが、生体組織への副作用が懸念されることから、厳密な生体内動態の制御が求められます。つまり、これらの薬剤は、がん組織へ選択的に高く集積し、長期間に亘り滞留する必要があります。

ポリオキサゾリン(POZ)は水溶性ポリマーであり、血液中から迅速に消失して体外へ排泄されることが知られています。我々はこれまでに、POZ 自体ががん組織へ高く集積することを明らかにしてきました(Sci Rep, 2016)。また、POZ は、一定温度(下限臨界溶液温度;LCST<sup>\*2</sup>)以上に加温すると凝集する特徴を持つため、がん組織を加温した場合、静脈内から投与された POZ が、自己凝集を介してがん組織に高く集積し、長時間組織内に滞留することを報告してきました(Mol Pharm, 2018)。これらの知見に基づき、本研究では、治療用放射性同位元素であるイットリウム-90<sup>\*3</sup>で標識した POZ を新たに合成し、がんの加温処置と組み合わせることで、がんの核医学治療<sup>\*4</sup>のための薬剤として有効であるか検証しました。

## 【研究成果の概要】

本研究では、側鎖にエチル基とイソプロピル基を有し、LCST を約 38℃に設定した POZ-A を合成し、実験に供しました。このポリマーは、体温条件(約 37℃)では凝集しませんが、がん治療法のひとつである温熱療法<sup>\*5</sup>の適用温度(42-43℃)に加温すると自己凝集します。

まず、蛍光標識した POZ-A を用いて、がん細胞への取り込みについて評価しました。POZ-A は、37℃では低い取り込み率を示した一方、43℃では取り込みが顕著に増加しました。これは、LCST を超えて加温した際、POZ-A の疎水性が増加し、がん細胞との相互作用が増強したことに起因するものと考えられます。また、POZ-A は、主にファゴサイトーシス<sup>\*6</sup>という経路を介して細胞内に取り込まれることが明らかとなりました。一方、LCST が約 50℃の POZ-B を用いた場合には、37℃と 43℃の条件で、取り込み率に差は認められませんでした。

次に、担がんマウスを用いた治療実験を実施しました。POZ-A のイットリウム-90 による標識合成は、比較的高い収率と純度で達成することができました。マウスへの薬剤投与とがんの加温処置を組み合わせることで、薬剤投与あるいはがんの加温処置のみを実施した群と比較して、顕著ながんの増殖抑制効果を認めました。この治療効果は、投与放射エネルギーに依存して増強することも確認できました。一方、一部白血球数の一時的な減少は認められたものの、体重減少や正常組織(肝臓および腎臓)への毒性は確認されませんでした。これらの結果から、イットリウム-90 で標識したPOZ誘導体とがんの加温処置を組み合わせた治療は、安全性の高いがん治療法として有望であると考えられます。

POZ 誘導体は、低コストで合成可能であり、また、高い生体適合性を示すことから、臨床で使用される代表的なポリマーであるポリエチレングリコール(PEG)<sup>\*7</sup>の代替材料として注目されています。今後は POZ 誘導体の側鎖にがん組織への標的指向性を付与した化学構造を導入することで、特異的ながん集積をも実現し、がん集積性をさらに向上できる可能性があります。このアプローチにより、より奏功性の高い新しい核医学治療法が構築されることが期待されます。

本研究の一部は JSPS 科研費 (JP26860991、JP16H06256、JP20K08062、JP 24 K09771)、島津科学技術振興財団、武田科学振興財団、神戸医療産業都市推進機構の助成により行われました。



#### 【用語説明】

- \*1 **放射性薬剤**:放射線を放出する放射性同位元素で標識された薬剤。細胞傷害性の高いベータ線やアルファ線を放出する場合、がん治療に用いることができる。
- \*2 **下限臨界溶液温度(LCST)**:Lower Critical Solution Temperature の略称。ポリオキサゾリンはこの温度以上の条件で、親水性が低減し、互いに凝集する。
- \*3 **イットリウム-90**:放射線の一種であるベータ線を放出し、細胞に対して傷害作用を示す。
- \*4 **核医学治療**:放射性薬剤を用いた治療法のこと。
- \*5 **温熱療法**:がん細胞が正常組織と比べて熱に弱い点を利用し、がん細胞選択的に加温して、がんを死滅する治療法。
- \*6 **ファゴサイトーシス**:細胞膜を介して、細胞外にある分子を細胞内に取り込む現象のひとつ。
- \*7 **ポリエチレングリコール**:水溶性ポリマーのひとつで、比較的安全性が高く、医薬品や化粧品など様々な用途で使用されている。

#### 【掲載論文】

雑誌名: *International Journal of Pharmaceutics*

論文名: Intravenous administration of <sup>90</sup>Y-labeled polyoxazoline combined with tumor heating potently inhibits tumor growth in mice

著者: Kohei Sano, Tatsuya Mizukami, Toshie Tanaka, Tomono Nagayama, Momoka Nakata, Mizuho Yamasaki, Tomoya Fukada, Yoshie Haratake , Masayuki Munekane, Toshihide Yamasaki, and Takahiro Mukai.

URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.125103>