

**【目的】** 近年、ラジカルによる抗がん作用を期待したがん治療薬の開発が高い注目を集めている。ラジカルはその反応性が高く、活性酸素種の産生や直接的な DNA アルキル化作用により抗がん作用を有するが、高反応性ゆえに短寿命でもあることから、ヒトへの直接投与は不可能である。正常組織への副作用についても懸念されることから、厳密な生体内挙動の制御が求められるがゆえに、基礎研究においても高い治療効果を示した例はほとんどない。ここで研究代表者は、下図のように、①がん組織選択的にラジカル発生剤（非活性型）を送達した後に、②がん組織特異的に治療用活性型ラジカルを自在に発生させることができれば、がん部位超特異的な細胞障害による高いがん治療効果が期待できるのではないかと考え、多段階活性制御機構に基づいて、ラジカル剤をがん部位特異的に集積・活性化させる革新的 DDS 製剤の開発を計画した。

**【方法】** ラジカル発生剤をがん特異的に集積させる手段（段階①）として熱応答凝集性ポリマーの利用を考えた。すなわち、体内から比較的速やかにクリアランスされ、かつ、熱に応答して凝集する特長を有する生体適合性水溶性ポリマー（ポリオキサザリン：POZ）を基盤とし、トリガー（熱）を利用して薬剤をがん特異的に凝集・滞留させる手法を考案した。まず、体温以上かつ温熱療法適用温度以下（36～42℃）に下限臨界溶液温度をもつ POZ 誘導体を合成した。Colon26 担がんマウスを作製し、がん部位は、薬剤投与 15 分前から温水（42℃）に浸漬して加温することで、がん組織内温度が 40℃以上になるようにし、薬剤投与後も加温を継続した。次に、この POZ 誘導体の In-111 標識体を合成して担がんマウスへ投与し、加温されたがん部位における放射能集積について評価した。また、蛍光標識 POZ 誘導体を担がんマウスに投与し、インビボ共焦点蛍光顕微鏡を用いて、がん組織内における分布を評価した。一方、ラジカル発生剤としては、熱処理により初めてラジカルを生じるアルコキシアミン誘導体を新規に合成した。アルコキシアミンの炭素-酸素結合の開裂速度は、加温条件下、開裂反応により生成するニトロキシドのラジカル量を電子スピン共鳴装置を用いて定量した。

**【結果】** 本研究で合成した POZ 誘導体は、約 38℃の下限臨界溶液温度を示した。そこで、In-111 標識 POZ 誘導体（約 20 kDa）について生体内放射能分布（投与 1 時間後）を評価した結果、加温によりがん集積性が約 1.8 倍向上した。また、がん組織内における POZ の局在についてインビボ共焦点蛍光顕微鏡を用いて評価した結果、非加温条件においては大部分の POZ が血管内に滞留していた一方で、加温条件においては、血管近傍あるいは血管内に多数の蛍光スポットが認められた。これらの結果より、POZ が熱に応答してがん部位で凝集・滞留するキャリアとなる可能性を示した。一方、ニトロキシド側に立体的に高高いアダマンチル基を導入したアルコキシアミン誘導体を合成することに成功し、その開裂速度は、従来開発されたアルコキシアミン誘導体と比較して約 3 倍改善された。今後、アルコキシアミン誘導体の改良を継続するとともに、最適な化合物を POZ へ結合させることにより、熱に応答した POZ の腫瘍集積性 ①とその場所での特異的なラジカル発生 ②を同時に誘起できる、多段階活性制御に基づくがん特異的ラジカル療法用薬剤を創製する。

熱応答性ラジカル発生剤と POZ との結合体を用いるがん特異的ラジカル療法

