

抗がん剤の効果増強と副作用の低減を目指して がん腫瘍崩壊薬の開発

共同研究先 募集中

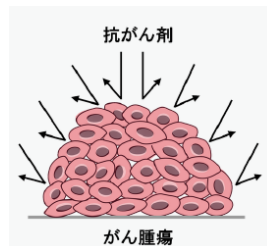
日本大学 生物資源科学部バイオサイエンス学科 教授 袴田 航

研究背景・目的

固形がん腫瘍に抗がん剤が作用しにくい原因の1つに『**がん腫瘍内部へ抗がん剤が送達されにくい**』ことがある。がん腫瘍は細胞がお互いに密に接着しており抗がん剤が腫瘍深部まで浸透しにくい。

つまり、腫瘍外周では殺細胞活性を示す適切な抗がん剤濃度が保たれていても、腫瘍深部にいくに従い抗がん剤の濃度の低下が避けられない(右図)。

よって、抗がん剤を投与しても腫瘍外周部のがん細胞は死滅するが、腫瘍中心部に存在するがん幹細胞(がん細胞のもとになる未分化ながん細胞(詳細))は残存してしまい、がんの再発を引き起こす。

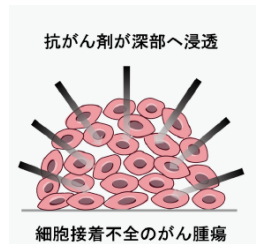


戦略

固形がん腫瘍は細胞がお互いに密に接着しており抗がん剤が腫瘍深部まで浸透しにくいいため、十分な治療効果が得られない。そこで、抗がん剤を作用させる前に、**細胞接着不全状態のがん腫瘍**にできれば、抗がん剤が腫瘍の深部まで浸透し劇的に治療効果が高まると考えられる。

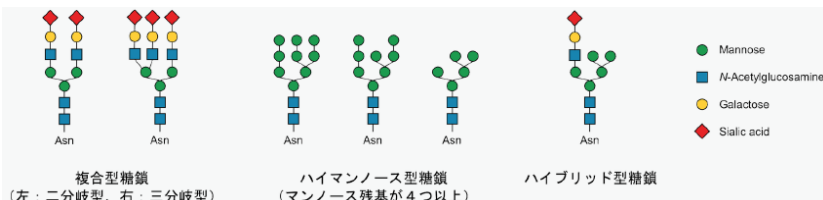
さらに、腫瘍深部に存在するがん幹細胞も障害することができ、がんの再発防止にも効果が期待できる。

本研究戦略は既存の**抗がん剤の効果を高める**ものであり、抗がん剤の投与量を減らすことにつながり、**化学療法の副作用低減にも寄与**できる。



細胞接着と細胞表面糖鎖

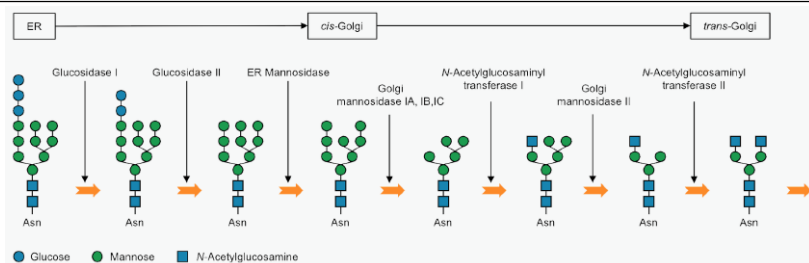
本研究では、細胞接着に関わる細胞膜に埋め込まれたタンパク質と脂質上の糖鎖のうち、タンパク質糖鎖を研究対象とする。タンパク質糖鎖は、N-型糖鎖とO-型糖鎖の二種類がある。



- N-型糖鎖: タンパク質のアスパラギン(Asn, N)残基の側鎖末端のアミド窒素原子に糖鎖が結合する。糖鎖が結合するアスパラギン残基のタンパク質中のアミノ酸配列は、Asn-X-Ser/Thr(Xはプロリン以外の任意のアミノ酸残基)となる。この配列をコンセンサス配列とよぶ。N-型糖鎖は、複合型・ハイマンノース型・その両方の糖鎖様式を持つハイブリッド型の3種類からなる(上図参照)。
- O-型糖鎖: タンパク質のセリン(Ser, S)あるいはスレオニン(Thr, T)側鎖の酸素原子に糖鎖が結合する。特定のコンセンサス配列を持たない。

細胞接着不全とゴルジマンノシダーゼ

動物細胞の表面には様々な種類の複合型糖鎖やハイブリッド型糖鎖が存在し細胞接着に関与している。このような細胞接着に関与するN-型糖鎖の構築プロセスの初期過程を下図にまとめた。



細胞接着不全を達成するためには、**ゴルジマンノシダーゼ(IA, IB, IC, and II)の阻害が有効**である。そこで、天然有機化合物ライブラリより**ゴルジマンノシダーゼ阻害剤を探索し有用な阻害剤を発見**した。現在、固形がん腫瘍のモデルとして卵巣がん細胞(OVCAR-3)スフェロイドを用い、スフェロイド崩壊活性を指標として阻害剤の活性向上を目指している。