

2018年6月8日

報道関係者各位

甲南大学

## がん細胞の増殖や転移を促進する分子だけを 狙って破壊する新しい光線力学治療法の開発

<本研究成果のポイント>

- 光線力学療法は身体的負担の少ないがん治療法として知られています。本研究では、RNA が形成する特別な構造である四重らせん構造と選択的に結合し、光増感能を有する化合物を用いて、分子標的型光線力学療法を初めて可能にしました。
- がん細胞の生存や転移を促進する RAS タンパク質を狙った医薬品の開発は長年行われてきましたが、いまだに臨床の場で使われているものがありません。今回の成果は、RAS タンパク質をコードする RNA を分解することで、RAS タンパク質の量を減少させることができる画期的な治療方法の開発につながります。
- RAS タンパク質をコードする RNA に結合する分子光感受物質(ZnAPC)を同定しました。これに光を照射することで、RNA を分解できました。
- がん細胞に ZnAPC を導入し、光を照射することで、標的の RNA とそこから作り出されるタンパク質の量を大幅に減少させました。さらに、がん細胞をほぼ完全に死滅させることができました。
- 本研究で開発した方法は、RNA を標的とした分子標的型光線力学療法であり、選択性を向上させることが可能な新しい療法として注目されます。また、RNA の構造を標的にした医薬品は例がないことから、本成果をもとにして、新しい仕組みの医薬品開発が加速すると期待されます。
- 本成果は、英国のオンライン科学雑誌 Nature Communications に2018年6月11日（月）に掲載されます。

本研究は、文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究「分子夾雑の生命化学」、基盤研究 B、挑戦的萌芽研究の等の助成を受けて行われました。

## 【研究の背景】

RAS タンパク質（注 1）の一種である NRAS タンパク質は、多くのがん細胞で活性化しており、細胞増殖や転移を促進し、さらに細胞死を抑制する。そのため、NRAS タンパク質の働きを阻害する物質を開発できれば、がん治療薬に直結する。しかし、NRAS タンパク質の構造はサッカーボールのように球状であり（図 1 右）、他の物質が結合できる部位がほとんどない。そのため、医薬品が未だにない。この問題は、最近の Nature 誌（Nature, 520, p278, 2015）でも指摘されている。

## 【研究の戦略と目的】

甲南大学フロンティアサイエンス学部（FIRST）の三好大輔教授と川内敬子准教授の共同研究グループは、NRAS 遺伝子から作られ、NRAS タンパク質をコードする mRNA（伝達 RNA、図 1）に着目した。NRAS mRNA の配列には、グアニンに富んだ領域が存在する。この領域は「四重らせん構造（注 2）」とよばれる特殊な構造を形成する（図 2）。NRAS mRNA が形成する四重らせん構造に結合し、切断できれば、NRAS タンパク質の量を効率的に減少でき、がん細胞の増殖や転移を強力に抑制できると期待できる。

この目的のために、我々の研究グループがこれまでに四重らせん構造と選択的に結合できることを報告してきた、アニオン性フタロシアニン（マイナスの電荷をもつフタロシアニン、APC と略する）に注目した。APC はがん組織に選択的に取り込まれる。さらに、APC に亜鉛（Zn）が結合した ZnAPC（図 3）は光増感能（注 3）を有していることから、光線力学療法（注 4）において、光照射で活性酸素を産生し、周囲の生体物質を酸化・切断することができる。

本研究では、ZnAPC が、① NRAS mRNA が形成する四重らせん構造と特異的に結合し、② 光照射によって NRAS mRNA が形成する四重らせん構造を特異的に分解するか否かについて検討した。さらに、③ ZnAPC がヒトがん細胞内で NRAS mRNA と NRAS タンパク質の量を減少させ、④ がん細胞の増殖を抑制し、さらに死滅させることが可能かどうかを検討した。同時に、⑤ 腫瘍中心部に見られる低酸素状態でも ZnAPC が機能するかを確認した。

## 【研究の結果】

上述の目的に従って研究した結果の概要を示す。

- ① ZnAPC と NRAS mRNA の四重らせん構造の結合：ZnAPC は NRAS mRNA が形成する四重らせん構造と強く結合した。さらに、他のがん関連遺伝子の mRNA が形成する四重らせん構造や、mRNA の大部分が形成する構造である二重らせん構造には結合しなかった。
- ② ZnAPC による NRAS mRNA の四重らせん構造の光切断：ZnAPC は NRAS mRNA が形成する四重らせん構造を光照射で切断した。上記①と同様に、ZnAPC は、他の配列が形成する四重らせん構造や二重らせん構造を切断しなかった。

以上から、ZnAPC による NRAS mRNA 四重らせん構造の認識と切断には、高い結合能力と識別能力の両方が備わっていることが分かった。そこで、ヒト乳がん由来の細胞（MCF-7細胞）内における ZnAPC の機能を検討した。

- ③ ZnAPC による NRAS mRNA と NRAS タンパク質の発現量の減少：ZnAPC の取り込んだがん細胞（図 4a）に対して、毒性が低く、細胞や組織の透過性のある波長の長い近赤外光を照射した。その結果、細胞内の NRAS mRNA と NRAS タンパク質の発現量が減少した（図 4b）。

- ④ がん細胞の増殖抑制：がん細胞の増殖は、ZnAPCの取り込みだけでは変化しなかった。これは、ZnAPCそのものの細胞毒性低いことを示している。しかし、ZnAPCを取り込み、かつ光照射を行うことで、ほとんどのがん細胞は死滅した（図4c）。
- ⑤ 腫瘍の中心部は、十分な血管が発達しないことから、酸素が欠乏した低酸素状態となる。ZnAPCは、この低酸素状態においても、*NRAS* mRNAの四重らせん構造を光切断できた。さらに、ZnAPCは、光照射で発生した活性酸素を除去した状況でも*NRAS* mRNAの四重らせん構造を切断することが示された。

#### 【研究成果のまとめ、意義、今後の展望】

まとめ、*NRAS*タンパク質の機能を抑制する方法を、それをコードするmRNAの構造に着目して開発し、分子標的型の光線力学療法が可能であることを示した（図5）。

1. *NRAS*タンパク質の機能を抑制できた。

→*NRAS*を標的とした医薬品開発の加速につながる。

2. *NRAS* mRNAの四重らせん構造を分解できた。

→核酸の構造を標的にするという、これまでになかった医薬品開発が示された。

3. 低酸素状態や活性酸素を除去した条件下でも*NRAS* mRNAを特異的に光切断することができた。

→低酸素状態にあるがん細胞や活性酸素耐性を獲得したがん細胞は、治療が困難であることがわかっている。このようながん細胞に対してもZnAPCを用いることで治療効果が期待できる。

#### 【注意事項】

日本時間6月11日（月）午後6時（イギリス時間：11日（月）午前10時）以前の公表は禁じられています。

#### 【記者会見のご案内】

本研究成果につきまして、下記のとおり、記者会見を開催しご説明いたします。ご多忙とは存じますが、是非ご参加いただきたく、ご案内申し上げます。

記

日 時：平成30年6月11日（月）15：00～16：00

場 所：甲南大学ポートアイランドキャンパスキャンパス（神戸市中央区港島南町7-1-20）210講義室

出席者：甲南大学フロンティアサイエンス学部生命化学科 三好大輔・川内敬子

\*お車でのご来場も可能です。

《本件に関するお問い合わせ先》

[プレスリリースについて]

■甲南学園広報部 羽田

兵庫県神戸市東灘区岡本 8-9-1

電話 078-435-2314（直通） Email: kouhou@adm.konan-u.ac.jp

[研究内容について]

甲南大学フロンティアサイエンス学部生命化学科 三好大輔（教授）川内敬子（准教授）

Email: miyoshi@center.konan-u.ac.jp、kawauchi@center.konan-u.ac.jp

本プレスリリース配信先：兵庫県教育委員会記者クラブ、神戸市政記者クラブ、大阪科学・大学記者クラブ

以上

## 用語解説

注 1 (RAS タンパク質) : RAS タンパク質は、多くのがん細胞で恒常的に活性化している状態にある。活性化した RAS タンパク質は、さまざまな分子にシグナルを伝えることで、細胞増殖や転移を促進し、さらに細胞死を抑制する。RAS タンパク質は、がん細胞にとって極めて重要なタンパク質である。

注 2 (四重らせん構造) : グアニン (G) に富んだ核酸 (DNA や RNA) が形成する構造。四重らせん構造を形成する部位として最もよく知られているのが、染色体末端のテロメア領域である。ヒトのゲノム (DNA) の 30 万カ所以上、数千種類の mRNA が形成可能であることが知られている。特に、がん関連遺伝子と、その mRNA に四重らせん構造を形成できる部位が局在することから、細胞のがん化と四重らせん構造の関係が注目されている。

注 3、4 (光増感剤と光線力学療法) : 光を照射すると化合物に含まれる電子が周囲に存在する水分子と反応して、活性酸素を発生させる化合物を光増感剤という。そのため、細胞に光増感剤を導入し、光を照射すると活性酸素によって細胞が死滅する。これを利用した治療方法が光線力学療法である。主に、がんの治療に用いられている。しかし、正常細胞に取り込まれた光増感剤は、光線力学療法における重篤な副作用をもたらす。また、光線力学療法において、どのような分子が細胞内で損傷し、細胞死に至るのかが解明されておらず、広範な疾患への展開が阻まれている。

## 図表

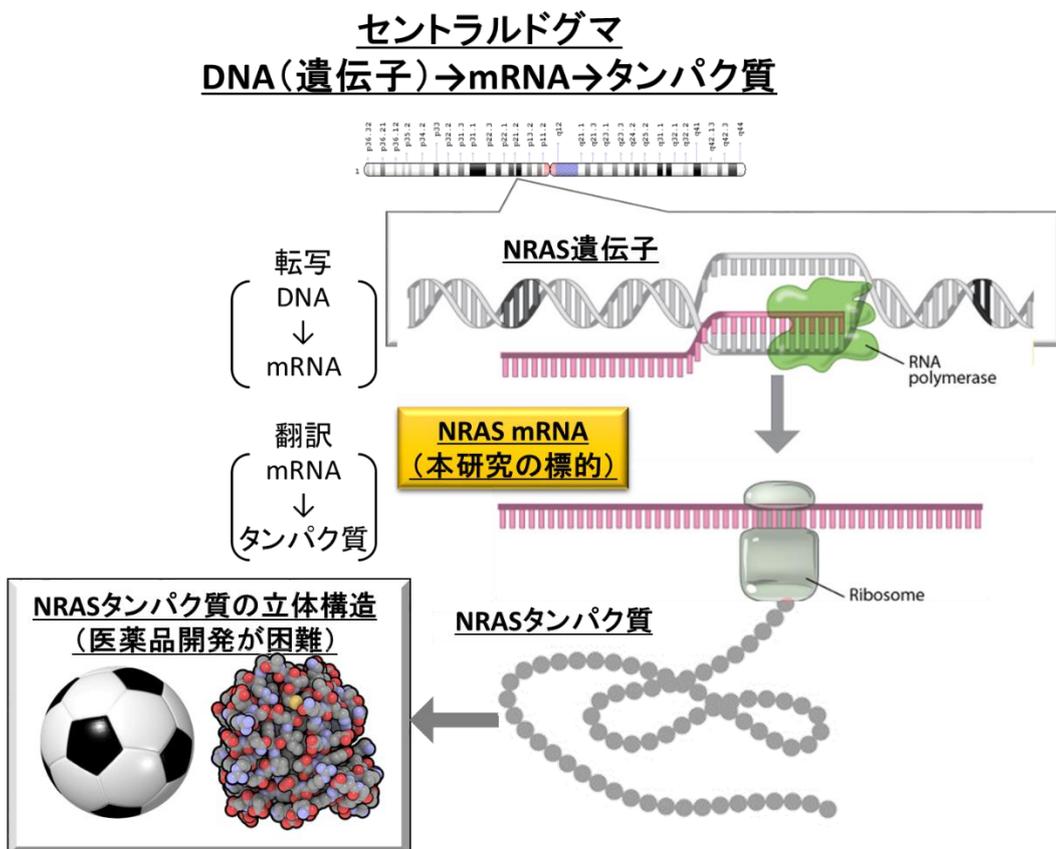


図 1 : セントラルドグマの模式図と、NRAS 遺伝子、NRAS タンパク質の立体構造

**四重らせん構造：  
グアニン(G)を多く含む核酸が形成する構造**

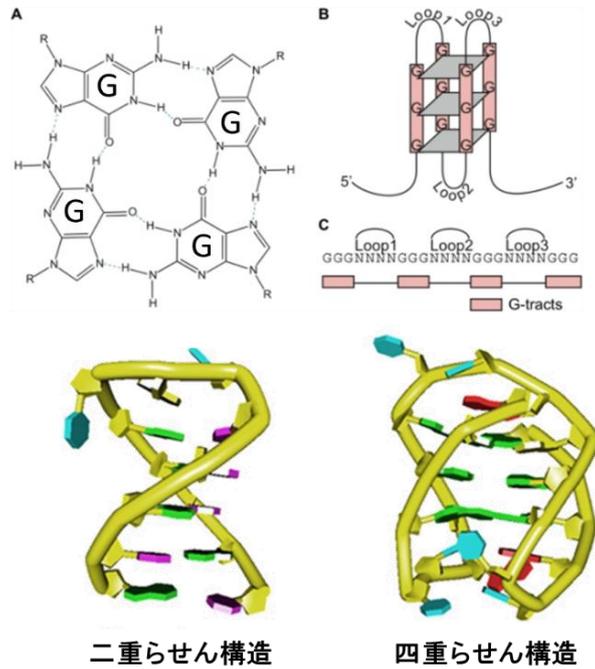


図 2：グアニンを多く含む核酸 (DNA や RNA) が形成する四重らせん構造の模式図 (上) と、核酸の標準的な構造である二重らせん構造と、四重らせん構造の比較 (下)

**ZnAPC(亜鉛が配位したフタロシアニン)**

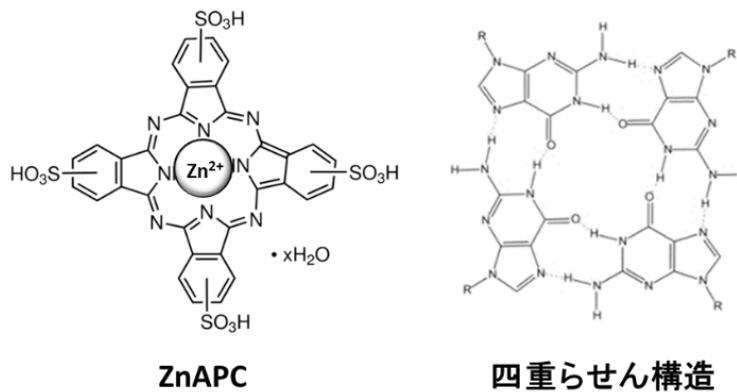


図 3：亜鉛フタロシアニンの化学構造と、四重らせん構造を形成するグアニンの四量体の比較。ZnAPC の大きさが、グアニン四量体と類似していることが分かる。

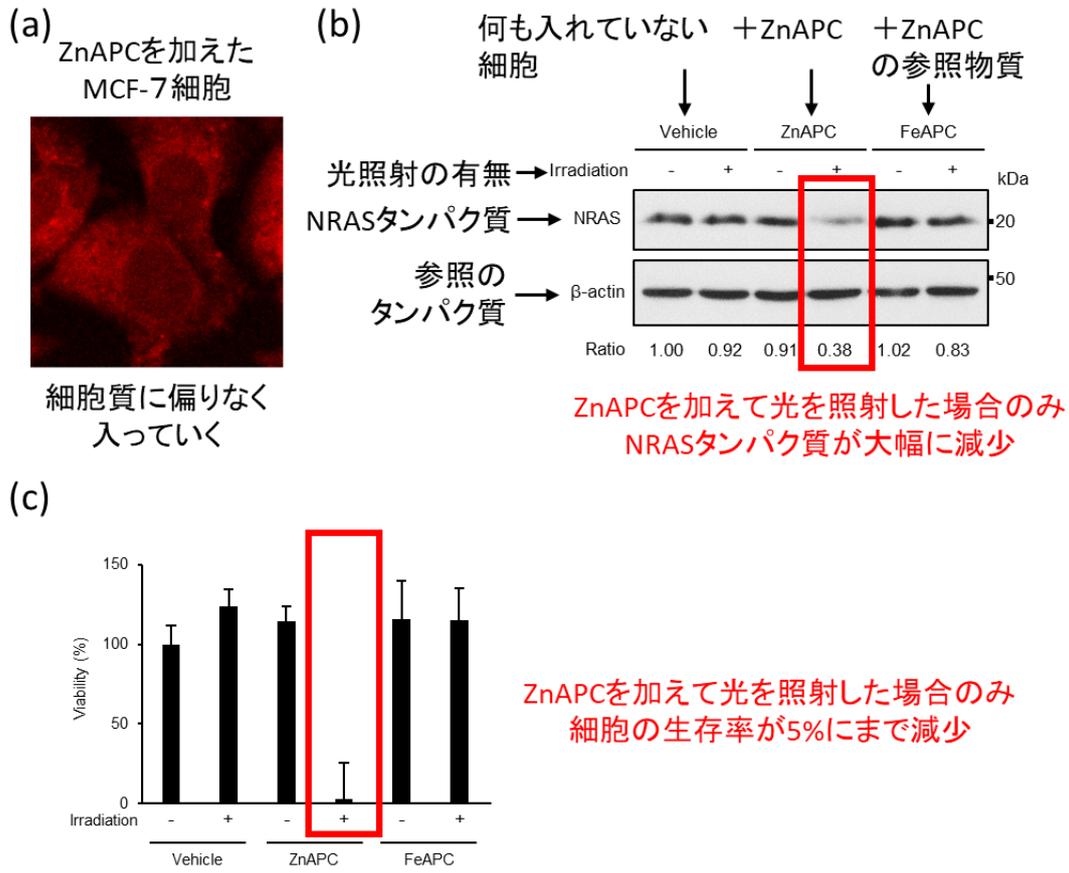


図 4: (a) ZnAPC を導入した細胞の顕微鏡写真。ZnAPC は細胞に自発的に取り込まれる。(b) ZnAPC と光照射によって減少した NRAS タンパク質の量

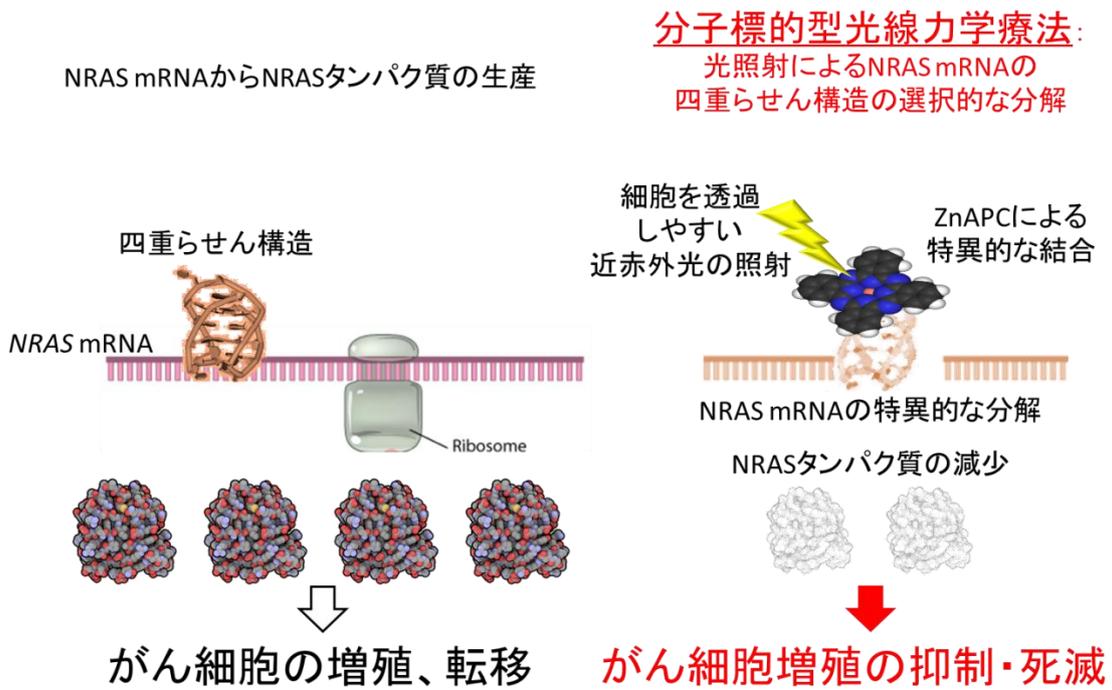


図 5: 本研究のまとめ。(右) がん細胞における NRAS タンパク質の生産。(b) 本研究で開発した分子標的型光線力学療法。NRAS mRNA が形成する四重らせん構造に結合する ZnAPC に近赤外光を照射することで、NRAS mRNA の四重らせん構造のみを切断。NRAS タンパク質の発現が減少し、がん細胞の増殖抑制と死滅が可能となった。