

2023 年度年次報告書
生命現象と機能性物質
2022 年度採択研究代表者

藤田 恭平

東京大学 大学院医学系研究科
助教

糖転移酵素活性検出蛍光プローブの開発による疾患バイオマーカーの探索と創薬への展開

研究成果の概要

糖鎖の合成と分解は細胞内シグナリング、細胞構造、細胞間コミュニケーションなど多くの生命現象に関与しており、がんなどの様々な疾患との関連も示唆されている。本研究では、これらの糖鎖の調節を担う糖転移酵素や糖分解酵素の活性に着目し、その活性を検出する蛍光プローブの開発からバイオマーカーの探索、創薬の展開までを実施する。

昨年度は、肺癌特異的バイオマーカーグリコシダーゼとして蛍光プローブ群のスクリーニングから発見した β -Galactosidase 1 (GLB1) 及び β -Hexosaminidase A, B (HEXA, HEXB) を標的とした新規プロドラッグ型抗がん剤 SN38- β Gal, SN38- β GlcNAc をトポイソメラーゼ I 阻害薬である SN38 を基盤として開発した。

今年度は、上記のプロドラッグの詳細な治療効果の検討、及び副作用、薬物動態の評価を実施した。具体的には、JFCR39 がん細胞パネルによる薬効の網羅的解析を行い、開発したプロドラッグが標的酵素の発現する様々ながん細胞に対して細胞増殖抑制効果を示すことを見出した。また、これらのプロドラッグを肺癌同所移植モデルマウスへ全身投与して腫瘍抑制効果を評価したところ、新規プロドラッグでは Vehicle 群と比較して優位に腫瘍増殖を抑制する効果が確認された。既存の SN38 を利用した抗がん剤であるイリノテカンで治療を行った場合は、運動量の低下、体重減少、腸管の臓器傷害などの副作用が認められた一方、新規プロドラッグではこれらの主要な副作用は殆ど認められず、極めて副作用が軽減された結果が得られた。加えて、新規プロドラッグはイリノテカンと比較して LD50 値が顕著に大きく、投与量を大幅に上げられる結果が得られた。また、新規プロドラッグは特定のがん免疫療法との併用により相乗効果を得られることも示唆され、上記の結果と総合して治療薬としての実用化の大きな可能性が見出された。

今後、見出した新規バイオマーカー酵素活性の診断とプロドラッグによる治療を連携して行う酵素活性を標的とした個別化医療への展開が期待される。

【代表的な原著論文情報】

- 1) **Fujita, K.**; Urano, Y. *, Activity-Based Fluorescence Diagnostics for Cancer. *Chemical Reviews* 2024, 124, 4021-4078.
- 2) Kuriki, Y.; Sogawa, M.; Komatsu, T.; Kawatani, M.; Fujioka, H.; **Fujita, K.**; Ueno, T.; Hanaoka, K.; Kojima, R.; Hino, R.; Ueo, H.; Ueo, H.; Kamiya, M.; Urano, Y. *, Modular Design Platform for Activatable Fluorescence Probes Targeting Carboxypeptidases Based on ProTide Chemistry. *Journal of the American Chemical Society* 2023, 146, 521-531.
- 3) Takahashi, R.; Ishizawa, T.; Inagaki, Y.; Tanaka, M.; Ogasawara, A.; Kuriki, Y.; **Fujita, K.**; Kamiya, M.; Ushiku, T.; Urano, Y.; Hasegawa, K. *, Real-Time Fluorescence Imaging to Identify Cholangiocarcinoma in the Extrahepatic Biliary Tree Using an Enzyme-Activatable Probe. *Liver Cancer* 2023, 1-13.