

がんの光線力学療法を指向した3脚型キノン-シアニン色素の光増感活性の評価

○村元順哉¹・安原優¹・坂本隆^{1,2} (¹和歌山大シス工、²和歌山大院シス工)

Evaluation of tripodal quinone-cyanine dyes as photosensitizers for the photodynamic therapy of cancer
(Faculty of Systems Engineering, Wakayama University¹, Graduate School of Systems Engineering, Wakayama University²) MURAMOTO, Junya¹; YASUHARA, Yu¹; SAKAMOTO, Takashi^{1,2}

非標準的な核酸構造の1つである4重鎖(G4)核酸は、染色体テロメア領域や、種々のがん関連遺伝子のプロモーター領域にも多く存在し、がん治療の標的になると期待されている。フタロシアニン亜鉛錯体は、そのG4核酸への選択的結合能とNIR光励起による活性酸素種(ROS)放出能から、がんの光線力学療法(PDT)の光増感剤となることが報告¹⁾されているが、このようなG4核酸に選択的な光増感剤の報告例は稀である。

本研究ではG4核酸を標的とするPDTを実現するための新たな光増感剤候補の探索を行うこととし、その化学構造の基本骨格として、最近我々が開発した3脚型キノン-シアニン骨格に着目した。3脚型キノン-シアニン蛍光色素であるQCy(MeBT)₃(図1)は、2重鎖及びG4 DNAを異なる波長の蛍光増強で検出できる優れた蛍光プローブ²⁾であるが、その蛍光量子収率は0.01以下であり、励起エネルギーのほとんどが無輻射過程を経て基底状態に戻る。すなわち、緩和過程でROSを放出している可能性が高いと考えられる。

これを実証するために、まずは光照射530 nmによるQCy(MeBT)₃のROS放出能力を評価した。一重項酸素(¹O₂)に選択的に反応するフルフリルアルコール(FA, 2.1 mM)の低粘度(0%グリセロール)および高粘度(50%グリセロール)水溶液にQCy(MeBT)₃(10 μM)を添加し、光照射120分後の残存FA量を比較した。結果、高粘度水溶液の場合、顕著なFAの減少(30%)が観測され、QCy(MeBT)₃の分子内運動の減少により¹O₂が生成することが確認できた。また、このFAの減少は光照射した場合のみ観測されたことから、QCy(MeBT)₃が光増感剤としての能力を持つことが明らかとなった。

次に、G4 DNA(Myc G4)、QCy(MeBT)₃およびFAのバッファー溶液に光照射(530 nm)を行い、¹O₂生成のG4 DNA依存性を評価した。FA減少量の24時間後までの経時変化を計測した結果(図2)、G4 DNA添加によるFA減少量の顕著な増加が見られ、QCy(MeBT)₃への光照射による¹O₂の生成が、G4 DNA依存的に引き起こされることが明らかとなった。発表では、G4 DNAへの選択性を高めたQCy(BnBT)₃、さらに重原子として臭素を導入したQCy(BnBT-Br)₃を用い、G4 DNA選択的な光増感剤としての能力を検討した結果も合わせて報告する。

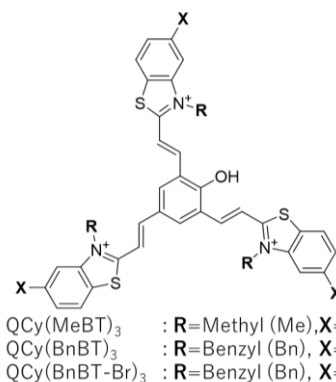


図 1. 用いた3脚型キノン-シアニン色素の構造

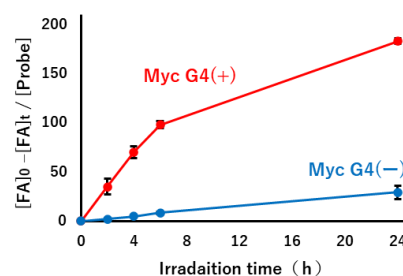


図 2. QCy(MeBT)₃の光照射によるG4 DNA依存的な一重項酸素の放出。[MycG4] = 0 or 10 μM, [QCy(MeBT)₃] = 10 μM [FA] = 2.1 mM in 50 mM Tris-HCl (pH7.5) containing 100 mM KCl.

1) K. Kawauchi, W. Sugimoto, T. Yasui, K. Murata, K. Itoh, K. Takagi, T. Tsuruoka, K. Akamatsu, H. Tateishi-Karimata, N. Sugimoto, D. Miyoshi, *Nat. Commun.* **2018**, 9, 2271.

2) T. Sakamoto, Z. Yu, Y. Otani, *Anal. Chem.* **2022**, 94(10), 4269–4276.