

【目的】 光線力学療法 (PDT : Photodynamic therapy) は光増感剤と呼ばれる化学物質を生体内に取り込み、患部に対してレーザー光を照射する治療法であり、抗腫瘍効果が高く、毒性 (副作用) が少ない非侵襲的治療法であることから、近年注目されているガン治療法の 1 つである。しかし、PDT には光過敏症のリスクがあり、光増感剤が体外に排出されるまでは、遮光環境下で生活が必要となる。そこで本研究では、ガン特有の性質である「腫瘍血管の欠陥」と「腫瘍組織の pH 特性」に着目し、腫瘍組織でのみ高い光毒性を示す新規光増感剤として酸応答性ペプチド-クロロフィル複合体の開発を行った。

【方法】 本研究では、ヒスチジン (His, H) とリジン (Lys, K) を含むペプチドとクロロフィルを複合させた化合物を光増感剤として用いた。クロロフィルおよびその誘導体は光増感剤としての機能を有している一方で、凝集すると自己消光によって光毒性が著しく低下するという性質を持っているため、クロロフィル誘導体の凝集・解離を制御することが可能となれば、光増感剤としての光毒性の制御 (OFF・ON) が可能となる。また、凝集体を形成することで 10~200 nm 程度のナノ粒子を形成することが可能であれば、腫瘍組織選択的な蓄積も可能となる。凝集・解離を制御するトリガーとしては、酸応答性ペプチドを用いた。ヒスチジンは酸解離定数 (pKa) が 6.04 であるため、中性条件下ではイミダゾリル基が疎水基として機能し、水溶液中においては疎水性相互作用による凝集性が高くなる。そのため、正常組織のような中性条件下では複合体が凝集し、自己消光による光毒性を軽減する (OFF 状態)。一方で、弱酸性条件下ではイミダゾリル基がプロトネーションすることで静電反発が起これ、凝集に伴う自己消光が緩和され、光毒性を示すようになる (ON 状態)。このナノ粒子化による腫瘍組織選択的な蓄積と pH 変化による光毒性変化を利用することによって、ガン選択的な光増感剤の開発を行った。

【結果】 ペプチド-クロロフィル複合体として **Chl-(HK)<sub>2</sub>H**、**Chl-(KH)<sub>2</sub>K**、**Chl-K<sub>5</sub>**、**Chl-H<sub>5</sub>** を合成し、それぞれの集積体について物性測定を行った。電子顕微鏡を用いて構造観察を行ったところ、**Chl-(HK)<sub>2</sub>H** の集積体は腫瘍組織選択的な蓄積が可能なナノ粒子であることが明らかとなった。pH 変化に伴う光毒性評価を、活性酸素蛍光プローブを用いて行ったところ、すべての複合体において酸性条件下の方が、活性酸素量が高くなるという結果となった。腫瘍組織選択的な蓄積と pH 変化による光毒性変化の両方の結果から、最もガン選択的な光増感剤に近い化合物は **Chl-(HK)<sub>2</sub>H** であると予想し、HeLa 細胞を用いて暗毒性と光毒性の評価を行った。HeLa 細胞に **Chl-(HK)<sub>2</sub>H** をインキュベートし、中性条件下で光照射を行った場合、細胞死はほとんど観察されず、高い細胞生存率を示すという結果となった。一方で、酸性条件下において光照射を行った場合には、細胞死が確認され、中性条件下に比べて細胞生存率の著しい低下が見られた。このことから、**Chl-(HK)<sub>2</sub>H** は酸性条件下においてのみ光毒性を示すことが明らかとなり、ガン選択的な光増感剤として機能することが期待できる。

ペプチド-クロロフィル複合体を用いた酸応答性光増感剤

