

研究課題 (テーマ)		3次元構築化細胞を用いた医薬品評価系の開発	
研究者	所属学科等	職	氏名
代表者	医薬品工学科	助教	安田 佳織
	医薬品工学科	教授	榊 利之
研究結果の概要			
<p>がんは、わが国において死亡原因の第一位を示す疾患であり、新しい作用メカニズムに基づいた治療薬が研究・開発されている。近年、新たに明らかになってきた一つの知見に、がんとビタミンDとの関連性が挙げられ、新規メカニズムを有するがん治療薬として、活性型ビタミンD誘導体が期待されている。がんの予防・治療に対してより効果的なビタミンD誘導体を探索するにあたって、生体内での効果・毒性を簡便かつ正確に評価できる評価系が重要になる。培養細胞を用いた評価系としては、一般的に2次元で培養された細胞が使われるが、それらの細胞が薬に対して生体と異なる影響を示す場合も報告されている。今回は細胞を3次元構築化させ、生体に近い状態で培養した評価系におけるビタミンD誘導体の評価を行った。</p> <p>5年生存率の低い膵臓がんに着目し、膵臓がん細胞株 BxPC-3 細胞を通常の細胞培養用 96 ウェルプレート、もしくは、表面を親水処理加工した 96 ウェルプレートに播種し、3~7 日培養した。通常のプレートでは、細胞が足を伸ばした形で接着していたのに対し、表面が親水処理加工された場合には、細胞が凝集し3次元的な状態を保つことが確認できた。細胞に種々のビタミンD誘導体を添加し、がん細胞増殖抑制効果を調べた。すでにごん治療薬として開発されていたビタミンD誘導体 EB-1089 と比べて 1/10 以下の濃度で同等の効果がある化合物を狙っていたが、各種誘導体の効果は EB-1089 と同程度にとどまった。EB-1089 のドロップアウトした原因がその副作用にあったことから、副作用の少ないビタミンD誘導体に焦点をあて、25-ヒドロキシビタミンD3 (25D3) に注目した。25D3 は活性型ビタミンDの前駆体として体内に多く存在する天然型のビタミンであり、今回のターゲットとは異なる骨疾患の研究において、マウス・ラットへの 25D3 投与が副作用をおこさないことも明らかにしている。</p> <p>25D3 のがん細胞に対する評価を進めていく中で、細胞内の 25D3 およびその代謝物を分析できる技術が重要だと判断し、LC/MS/MS を用いた分析技術の開発に取り組んだ。確立した分析系を用いることで、96 ウェルプレート上の細胞数でも十分に各種代謝物を検出することが可能となった。2次元、3次元での細胞評価系に 25D3 を添加し、確立した分析系を利用して結果を比較したところ、3次元化した細胞では 25D3 の取り込み量が少ないことがわかった。すなわち、生体内におけるがんに対して内部まで 25D3 自身、もしくは、体内で変換された活性型ビタミンD3 を多く取り込ませる部分が鍵になる可能性が高い。</p>			
今後の展開			
<p>今回確立した微量分析系と3次元化培養技術を組み合わせ、がんの予防・治療に有望な 25D3 型誘導体の探索、もしくはターゲティング機能を有する材料への内包等の工夫を行い、生体で3次元構造を有するがんの内部に、生理活性を有する形で届けることを目指す。</p>			