

細胞内アミド化反応利用

ガンと正常細胞判別

理研、副作用少ない治療法に道

理化学研究所田中生体機能合成化学研究室の田中克典主任研究員、ケンワード・ヴォン基礎科学特別研究員の研究チームは、プロパルギルオキシ基を持つエステル(プロパルギルエステル)が、ガン細胞内でポリアミンと選択的にアミド化反応を起こすことを利用し、ガン細胞を正常細胞と区別して見分けることに成功した。

この高い濃度で存在するといわれている。

これまで田中主任研究員らは、アルコキシ基を持つ電気的中性のエステルのうち、プロパルギルエステルだけが、適度な疎水性を持つ直鎖の1級アミンと混ぜ合わせると、触媒を用いずに室温でアミド結合を形成することを見いだしている。

細胞内にはポリアミンと呼ばれる分子内に複数個の1級アミン(NH₂R)を持つ分子が存在するといわれている。特に、ガン細胞のように増殖が盛んな細胞では、ポリアミンが過剰に生産され、ガン細胞によってはミリモラー(mM)と選択的に反応すること

で、アミド結合が形成されることを発見した。また、蛍光基を持つプロパルギルエステルを用いて、ガン細胞内のポリアミンをアミド化反応で蛍光標識すること

さらに、蛍光染色されたガン細胞を破碎して、プロパルギルエステルが反応したアミンを調べたところ、ポリアミンのみがアミド化されていることが分かった。これらの結果は、蛍光標識したプロパルギルエステルが、ガン細胞内で過剰に発現しているポリアミンと選択的に反応してアミド化反応を起こしたため、ガン細胞だけを選択的に蛍光認識できたことを示すものとなった。

そこで研究チームは、まず、プロパルギルエステルと生体内(細胞内)に存在するさまざまな生体内アミンとの反応を検討した。その結果、三重結合をもつプロパルギルエステルが、細胞内に存在するさまざまなアミンのうちポリアミンと選択的に反応すること

を見分けることができた。蛍光認識したプロパルギルエステルを3種類の乳ガン細胞(MCF7、MDA-MB-231、SKIBR-3)、正常乳腺細胞(MCF10A)、免疫反応を担うリンパ球にそれぞれ作用させた後、蛍光顕微鏡で観察したところ、3種類の乳ガン細胞では、細胞全体に蛍光染色が認められたが、正常乳腺細胞とリンパ球では蛍光がほとんど認められなかった。

田中主任研究員の話「開発したアミド化反応は、細胞内のポリアミンに対して、蛍光標識基だけでなく、さまざまな機能性分子や創薬分子を選択的に導入することが可能であると考えられます。今後、アミド化反応だけではなく、さまざまな有機合成反応を細胞内、さらには体内で直接行うことによって、全く新しいガンの診断や副作用の少ない治療法につなげていきたい」