

がん細胞の弱酸性環境を認識して細胞膜を破壊する胆汁酸の選定と高分子薬の創製

(阪大院工) ○諸石一輝, 仲本正彦, 松崎典弥

Selection of bile acids that recognize the weakly acidic environment of cancer cells and disrupt cell membranes, and invention of polymer drugs

(Graduate School of Engineering, Osaka University) ○Kazuki Moroishi, Masahiko Nakamoto, Michiya Matsusaki

We have developed a polymeric cancer drug composed of deoxycholic acid (DCA) which have pH-responsive cell-adsorption ability, and polyethylene glycol named molecular block (MB). MB forms aggregates and destroys cancer cell membranes in the weakly acidic conditions. In this study, we aimed to improve the cancer cell selectivity of MB by optimizing the cell adsorption moiety; bile acids (Fig. 1A). We identified that UDCA showed the largest difference in IC_{50} results (Fig. 1B). Based on these results, we developed a polymeric drug, PVA-UDCA, by grafting UDCA into a biocompatible polymer, polyvinyl alcohol (PVA) (Fig. 1C). The pH-responsive aggregation ability and cytotoxicity of PVA-UDCA will be also reported in this presentation. This study is expected to be a useful strategy for the discovery of highly efficient polymeric drugs for cancer therapy that do not require intracellular delivery of drugs.

Keywords : cancer cell; bile acid; cytotoxicity

近年、薬剤を使わない膜破壊型の高分子治療薬が新たながん治療法として注目されている。我々は、pH に応答した細胞吸着能を持つ胆汁酸であるデオキシコール酸 (DCA) とポリエチレングリコールからなるモレキュラーブロック (MB) を報告した^[1]。MB はがん微小環境の弱酸性条件^[2] において会合体を形成し、がん細胞膜を破壊することから、新規高分子薬としての応用が期待されている。しかしながら pH 非選択的な会合体形成によるがん細胞選択性の低さが依然として課題である。そこで本研究では、胆汁酸部位の最適化による MB のがん細胞選択性向上を目指した。具体的には様々な pK_a をもつ DCA、ケノデオキシコール酸 (CDCA)、コール酸 (CA)、ウルソデオキシコール酸 (UDCA) を用い、生理的条件 (pH = 7.4) とがん微小環境 (pH = 6.3) での細胞毒性を評価した (Fig. 1A)。pH = 7.4 および 6.3 における IC_{50} の差が最も大きい UDCA が、がん細胞吸着部位として最適であることが示唆された (Fig. 1B)。本結果に基づいて、UDCA を生体適合性ポリマーであるポリビニルアルコール (PVA) へ導入することで側鎖型 MB (PVA-UDCA) を創製した (Fig. 1C)。本発表では PVA-UDCA の pH 応答性会合能および細胞毒性についても併せて報告する。本研究は薬物の細胞内送達が必要な高効率がん治療高分子薬創製のための有用な戦略となることが期待される。

[1] H. Nakatsuji *et al.*, *Mater. Horizons*. **2021**, 8, 1216., [2] O. Warburg, *Science*. **1956**, 123, 309.

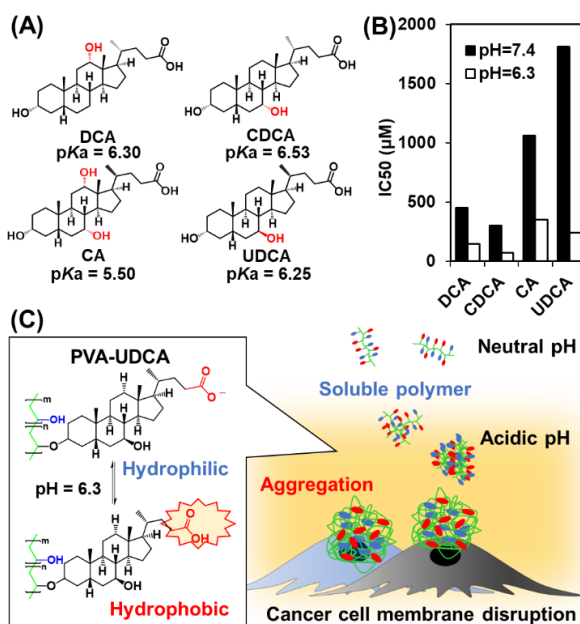


Figure.1 (A) The chemical structure of bile acids. (B) The IC_{50} of bile acids at pH = 7.4 (black) and pH = 6.3 (white) (C) The chemical structure and cytotoxicity mechanism of PVA-UDCA.