

ホウ素化合物の細胞核内送達を目的とした Hoechst 誘導体の開発

(青山学院大学¹) ○水谷 美優¹・蒔苗 宏紀¹・西原 達哉¹・田邊 一仁¹

Development of Hoechst molecules for delivery of boron compounds to cell nucleus (¹Aoyama Gakuin University) ○Miu Mizutani¹, Hiroki Makanai¹, Tatsuya Nishihara¹, Kazuhito Tanabe¹

In recent years, Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) has been attracting attention as the fifth cancer treatment method next to surgery, chemotherapy, radiation, and immunotherapy. BNCT is a treatment that selectively destroys cancer cells by accumulating ¹⁰B compounds, which cause nuclear reaction with neutrons, on the cancer cells and irradiating them with neutrons. However, at present, there are only two types of boron drugs available for BNCT: BPA and BSH. Therefore, it is an urgent issue to develop drugs that accumulate in the tumor tissue with high selectivity and show effective therapeutic effects.

Herein, we synthesized a new boron drug, which accumulated in cell nucleus, Hoechst-BPA. It was known that the Hoechst molecule binds strongly to DNA in the cell nucleus. Therefore, we predicted that BPA with the Hoechst unit would accumulate in the cell nucleus and effectively damage genomic DNA. When A549 cells were treated with Hoechst-BPA, blue fluorescence of Hoechst was observed in the cell nucleus. Therefore, Hoechst-BPA can be transported into the cell nucleus and binds to genomic DNA. At present, the toxicity evaluation of Hoechst-BPA upon neutron irradiation is in progress.

Keywords : Cell Nucleus; Hoechst Molecules; Boron Neutron Capture Therapy

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)とは、中性子と核反応を起こす ¹⁰B 化合物をがん細胞に集積させ、そこに中性子を照射することで、がん細胞を選択的に破壊する治療法である。BNCT は、これまでに治療が困難であったがんにも高い治療効果を示すことから、近年、手術・抗がん剤・放射線・免疫療法に次ぐ第 5 のがん治療法として注目されている。しかし、現在 BNCT に使用可能なホウ素薬剤は、BPA と BSH の 2 種類しかなく、高い選択性を持って病変部に集積し、かつ効果的な治療効果を示す薬剤の開発は喫緊の課題である。

本研究では、現在ホウ素薬剤として用いられている BPA を細胞核に運搬し、標的となるゲノム DNA に高効率でダメージを与える分子システムの開発に取り組んだ。具体的には、細胞核移行性を持つ Hoechst 骨格を BPA に導入した新たなホウ素薬剤 Hoechst-BPA を設計した。実際に、Hoechst-BPA は DNA に結合することで強い蛍光を発し、その際の結合定数は $2.0 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ と算出された。また、ヒト由来肺がん細胞 A549 に Hoechst-BPA を投与し、共焦点レーザー顕微鏡にて観察を行ったところ、細胞核内から Hoechst 由来の青色蛍光が確認された。すなわち、Hoechst-BPA は、無置換の Hoechst 分子と同様に細胞核内に運搬され、ゲノム DNA に結合することが示唆された。現在、中性子線照射下における Hoechst-BPA の殺細胞効果を評価している。

