

化学放射線療法におけるシスプラチンの in silico 解析 In silico Analysis of Cisplatin in Chemoradiotherapy

坂下 佳歩[†] 藤井 啓輔[†] 川浦 稚代[†] 松島 秀[†] 今井 國治[†] 永山 二歩[†]
Kaho Sakashita Keisuke Fujii Chiyo Kawaura Shigeru Matushima Kuniharu Imai Niho Nagayama

1. はじめに

化学放射線療法はがんの根治を目指す上で有用な治療法の一つである。この治療法は化学療法と放射線療法を組み合わせたもので、その効果はこれら単体で得られる効果を足し合わせた以上の効果があると言われている。しかし、その詳細については未だ明らかにされていないのが現状である。

現在、化学放射線療法において頻繁に使用されている抗がん剤の一つにシスプラチン ($\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$) があり、核酸塩基と架橋構造を形成することで DNA を歪め、修復不可能な状態とし、アポトーシスに誘導することで抗がん効果を発揮すると言われている。また、放射線療法と併用する化学療法として、シスプラチン+ビノレレルビン療法、シスプラチン+ S-1 療法、シスプラチン+ドセタキセル療法などがあり、その有用性も高く評価されている。以上のことから、化学放射線療法におけるシスプラチンの役割を明らかにすることは、治療効果を検討する上で、臨床的に重要である。

これまでの研究で、シスプラチンによる架橋構造は、放射線の照射によって特異的に切断されると報告されており、シスプラチンに含まれる Pt 原子から発生する二次電子によって DNA に損傷を与えるとされている^[1]。しかし、この現象だけで、治療効果が増強するとは考え難く、これ以上に、Pt 原子と NH_3 間の配位結合が切断され、Pt 原子のラジカル化によって、化学放射線療法の治療効果が高まる可能性もあるのではないかと考えられる。

以上のことから、本研究では、化学療法後に放射線療法を行ったと想定し、DNA と Pt 間の架橋構造、Pt と NH_3 間の配位結合が切断された状態でのシスプラチンと核酸塩基対との相互作用について量子化学的に検討したので報告する。

2. 方法

先行研究において、シスプラチンの Cl 原子は、配位子交換反応により水分子によって置換されること、置換された水分子が再び遊離し、核酸塩基であるアデニンまたはグアニンの 7 位-N 原子と架橋構造を形成することで、DNA を歪め、抗がん効果が発揮することを量子化学的に明らかにした^[2]。そこで、本解析では図 1 のように構造適正化した二組の核酸塩基対を Pt 原子の周りに配置し、放射線照射前に架橋を形成していた核酸塩基-Pt 間距離を 3.00 Å 一定とした上で、もう一方の核酸塩基-Pt 間距離及び NH_3 -Pt 間距離を以下のように変化させ、検討した。

- (a) 核酸塩基 - Pt 間: 3.00 Å, NH_3 - Pt 間: 3.00 Å
- (b) 核酸塩基 - Pt 間: 3.00 Å, NH_3 - Pt 間: 4.00 Å
- (c) 核酸塩基 - Pt 間: 4.00 Å, NH_3 - Pt 間: 3.00 Å
- (d) 核酸塩基 - Pt 間: 4.00 Å, NH_3 - Pt 間: 4.00 Å

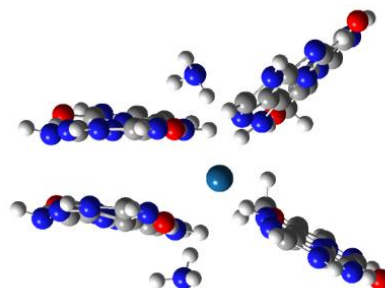


図 1 鎖内架橋を切断した場合の配置図 (2 G-C 2 A-T)

さらに、架橋が切断されたと想定した DNA の核酸塩基対は、互いに直交するように配置し、もう一組の塩基対は平行となるように配置した。その際、平行に配置した核酸塩基対については、DNA 40 Å 当たりには 10 個の核酸塩基対が存在すると言う報告を考慮し、その距離は約 4 Å とし、核酸塩基対の組み合わせは、

- (a) グアニン-シトシン 3 個とアデニン-チミン 1 個
- (b) グアニン-シトシン 2 個とアデニン-チミン 2 個
- (c) グアニン-シトシン 1 個とアデニン-チミン 3 個

の 3 通りとした。以上の初期設定の下、本研究では、シスプラチンと核酸塩基対との相互作用を量子化学的に検討する手段として、Gaussian09W を用いて、密度汎関数法による数理解析を実施した。

3. 結果・考察

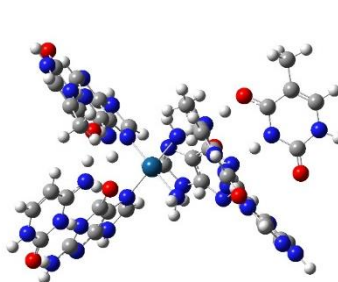


図 2 治療効果の増強が見られなかった例

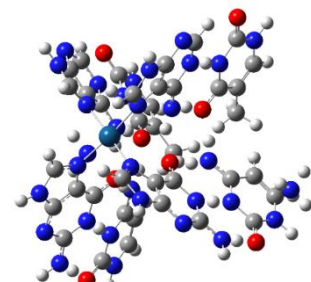


図 3 治療効果の増強が見られた例

図 2 及び 3 に検討結果の一例を示す。図 2 に示す例では、元々架橋構造を形成していた 2 つの核酸塩基が再架橋し、放射線によって切断されたと仮定した NH_3 も Pt 原子と再結合した。このような場合、化学療法において、すでに抗がん効果を示した DNA と同じ DNA であるため、治療効果は

[†]名古屋大学 Nagoya University

増強されていないと考えられる。これに対し、図 3 に示す例では、元々架橋構造を形成していた DNA の核酸塩基と再び架橋構造を形成するだけでなく、もう一組の核酸塩基対とも架橋構造を形成し、2 個の DNA を歪めている。つまり、Pt が二組の核酸塩基対と架橋反応し、前述したメカニズムによってがん細胞のアポトーシスが誘導されるため、この場合については、治療効果が増強されていると考えられる。このような現象は核酸塩基の組み合わせに関わらず、全ての種類で確認できた。以上の結果より、化学療法単体ではシスプラチン一分子につき 1 つの DNA しか歪めることができないが、放射線治療の併用により化学療法による効果と NH₃ 間の配位結合が切断されることによって新たに形成される DNA との架橋構造が治療効果を増強させることが示唆された。そこで、化学放射線療法の治療効果を検討するため、二組の核酸塩基対が、同時に架橋構造を形成する割合を算出したところ、架橋を形成する割合は 59.3 %であった。以上の結果から、Pt と NH₃ 間の配位結合が切断されることによって、治療効果が増強することが示され、Pt 原子のラジカル化が大きく関与していることが示唆された。

また、シスプラチンはアデニンよりもグアニンと架橋構造を形成し易いと報告されている。そこで、この報告を検証するため、核酸塩基の種類によって、シスプラチンとの架橋率に違いがあるかについて検討した。その結果を表 1 に示す。Pt 原子と核酸塩基間の距離を 3 Åとした場合、グアニンではほとんど全ての場で架橋構造が形成されたが、アデニンでは架橋構造が形成されない場合も多く確認された。さらに、Pt 原子と核酸塩基間の距離を 4 Åにすると、3 Åの場合に比べ、架橋形成率は低くなるものの、その傾向には変化はなく、アデニンの架橋率は 50%程度まで低下した。以上の結果から、本研究においてもグアニンの方がアデニンよりも架橋を形成しやすい傾向にあることが示された。

本研究で得られたシミュレーション結果では、シスプラチンが陽イオンの状態でグアニンやアデニンの 7 位-N 原子と相互作用を起こしていた。このことから、架橋構造を形成する上で、核酸塩基の静電的な作用、特に負極性電界が重要な役割を果たしているのではないかと考えられる。そこで、静電的な状態を検討するため、核酸塩基の 7 位-N 原子付近の負極性電界の状況を解析した。アデニン及びグアニンの等電位分布をそれぞれ図 4 及び 5 に示す。グアニンでは 7 位-N 原子付近の負極性等電位分布は広範囲にわたって存在し、等電位線も 7 位窒素原子付近で密集している。これに対し、アデニンについては負極性等電位分布の範囲が狭く、等電位線もグアニンと比べて密集していない。このことから、7 位-N 原子付近の負極性電位分布の違いが架橋反応の起こり易さと深く関連していることが示唆された。

4. まとめ

本研究では、核酸塩基とシスプラチンの相互作用について量子化学的に解析し、化学放射線療法におけるシスプラチンの役割について検討した。その結果、放射線の照射により、Pt 原子がラジカル化し、元々架橋構造を形成していた DNA とは異なる DNA と架橋を形成することで治療効果が増強することが示唆された。また、シスプラチンとの架橋構造の形成には、負極性電位が深く関与しており、その

表 1 核酸塩基の種類毎の架橋構造の形成率

| nucleobases | Distance from Pt (Å) | Percentage of cross-linked structure formed (%) | |
|-------------|----------------------|---|-------|
| Guanine | 3.00 | 93.75 | 84.37 |
| | 4.00 | 75.00 | |
| Adenine | 3.00 | 75.00 | 65.63 |
| | 4.00 | 56.25 | |

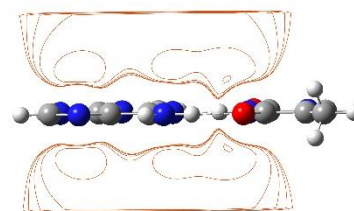


図 4 A-T を横から見た電界図

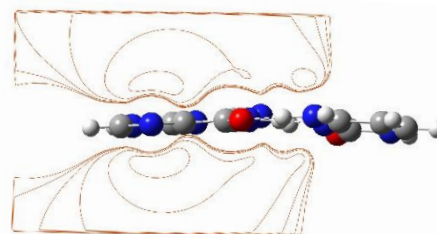


図 5 G-C を横から見た電界図

分布の仕方や等電位線の密集具合が架橋構造の形成しやすさと関連していることが示唆された。最後に、本研究は JSPS 科研費の助成を受けて行われたものである。

参考文献

- [1] 五十嵐 翔祐, 大貫 敏彦, 坂本文徳, “Cisplatin 添加と放射線による DNA 損傷の相乗効果の塩基レベルでの機構解明”, 日本放射線影響学会大会講演要旨集, 日本放射線影響学会第 54 回大会 (2011)
- [2] 坂下 佳歩, 今井 國治, 藤井 啓輔, 川浦 稚代, “Cisplatin と核酸塩基との相互作用に関する数理解析”, 医療薬学フォーラム講演要旨集, 29 号(2021)