

## 論文内容要旨

報告 番号	甲 創 第 80 号	氏 名	辻 貴志
学位論文題目	Studies on Prodrug Systems Enabled by Intramolecular Cyclization Reaction toward Cancer Therapy (抗がん剤治療に利用可能な分子内環化反応を応用したプロドラッグシステムに関する研究)		
<p><b>【背景】</b>          米国では過去 10 年に 30 品目以上のプロドラッグ製剤が承認されており、プロドラッグ化は薬物の吸収性や安定性改善における必須のアプローチとなっている。プロドラッグ化研究において薬物放出制御が重要な研究課題となっており、新たなプロドラッグ化手法の開発には高い意義とアンメットニーズが存在する。そこで私は、分子内環化反応を利用した新たなプロドラッグ手法の開発を目指して研究を開始した。</p> <p><b>【方法・結果】</b>          まず、がん組織の低酸素環境に応答して薬物を放出するプロドラッグ手法の開発を行った。2-nitroimidazole は低酸素環境下で、そのニトロ基部分がアミノ基に還元されることが知られている。私は、この還元をトリガーとする分子内環化を経て、2 種の薬物を放出するデュアルプロドラッグを設計した。すなわち、がん増殖に関与する PYG (glycogen phosphorylase) 阻害剤と固形がん治療薬 gemcitabine を 2-nitroimidazole 部位の還元をトリガーとして、同時に放出するデュアルプロドラッグである。それぞれの抗がん剤 (前駆体) をエステルあるいはアミド結合で連結したエステル型およびアミド型プロドラッグを合成し、まずその化学的安定性を検証した。アミド型プロドラッグは、エステル型に比し、生理的条件下安定であることを確認したので、アミド型誘導体のヒト膵臓癌細胞株に対する抗がん作用を調べた。検討の結果、アミド型プロドラッグは、通常酸素下に比べ低酸素条件下においてより強力な抗増殖効果を示すことが明らかとなった。</p> <p>続いて、持続的放出プロファイルを示すことが予想される低分子を対象とする脂質型プロドラッグの開発に着手した。システインプロリルエステル (CPE) はチオエステル合成に汎用される構造ユニットで、ジケトピペラジン環形成に伴い、そのエステル部分からヒドロキシ基含有化合物を放出する。私はこの点に着目し、ヒドロキシ基を有する低分子薬物が結合した CPE を合成し、さらに CPE 部分の SH 基にマイケルアクセプター含有脂肪鎖ユニットを導入した。これは、プロドラッグ体のアルブミンへの結合に伴う血中滞留性向上とレトロマイケル反応による徐放的薬物放出を期待したものである。</p> <p>コンセプト確認実験において、生理的条件下 (pH 7.4, 37 度) での CPE からの薬物遊離はわずかであったが、システイン残基の <math>\alpha</math> 位に Me 基を導入した <math>\alpha</math>-Me CPE では Thope-Ingold 効果により環化反応が速やかに進行し、薬物放出が確認された。そこで薬物として gemcitabine が結合した <math>\alpha</math>-Me CPE の SH 基をマイケルアクセプターで修飾し、脂肪鎖-薬物複合体を合成した。ウシ血清アルブミン (BSA) 存在下、生理的条件下における経時的薬物放出を調べたところ、予想通り緩やかな gemcitabine の放出が起こることが明らかになった。</p>			