がん細胞内のグルタチオンにより選択的に活性化される SN-38 プロドラッグナノ粒子の開発

（東北大多元研 [1], 長崎大学大学院工学研究科 [2]）○水谷 明日香 [1]・柴田 暁貴 [1]・谷田 恵太 [1]・鈴木 龍樹 [1]・Anh T.N. Dao[1,2] ・小関 良卓 [1]・笠井 均 [1]

Development of SN-38 prodrug nanoparticles selectively activated by glutathione in cancerous cells

([1]*Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials, Tohoku University,* [2]*Graduate School of Engineering, Nagasaki University*) ○Asuka Mizutani,[1] Aki Shibata,[1] Keita Tanita,[1] Ryuju Suzuki,[1] Anh T.N. Dao,[1,2] Yoshitaka Koseki,[1] Hitoshi Kasai[1]

Prodrug nanoparticles consisting of prodrugs with disulfide linkers, which selectively release drugs triggered by overexpressed glutathione (GSH) in cancer cells, have been developed. However, the use of ester bonds to link the linker often results in non-selective drug release through hydrolysis by esterases, which are abundant in the body.

To address this limitation, dimeric prodrug **1** and **2** were designed to prevent hydrolysis by esterase owing to steric hindrance by introducing the linker with a geminal dimethyl group into the anticancer agent SN-38 (Fig.1). After fabricating nanoparticles of the dimeric prodrug, we evaluated their *in vitro* cytostatic activity against MCF-7 human breast cancer cell lines and observed a significant difference between the dimeric prodrug **1** and **2** (Fig.2). These findings suggest that dimeric prodrug **1** release SN-38 in response to GSH in cancer cells, while the geminal dimethyl groups at the α-position of the ester bond prevent the approach of esterases.

Keywords: Drug delivery system; Anticancer agent; Glutathione

高いがん選択性を示す抗がん剤の開発に向け、これまでにがん細胞内に過剰発現するグルタチオン（GSH）をトリガーとして薬物を放出可能なジスルフィドリンカーを用いたプロドラッグをナノ粒子化した研究が進められている [1]。しかし、多くの場合エステル結合を介して薬物にリンカーを導入しているため、体内に遍在するエステラーゼ [2]による加水分解を受け、非選択的に薬物を放出することが課題となっている。

この課題に対して本研究では、抗がん剤 SN-38 にリンカーをエステル結合で導入し、エステル結合の α 位に 2 つのメチル基を導入した二量体プロドラッグ **1** および **2** を考案した（Fig.1）。このプロドラッグをナノ粒子化後、ヒト乳がん由来の MCF-7 細胞株に対する細胞増殖抑制活性評価を行った結果、二量体プロドラッグ **1** と **2** の間に大きな薬理活性の違いが観察された（Fig.2）。したがって、二量体プロドラッグ **1** において、2 つのメチル基の立体障害によりエステル結合へのエステラーゼの接近を妨げつつ、GSH によるジスルフィド結合の切断が SN-38 の放出のトリガーとして機能していることが示唆された。

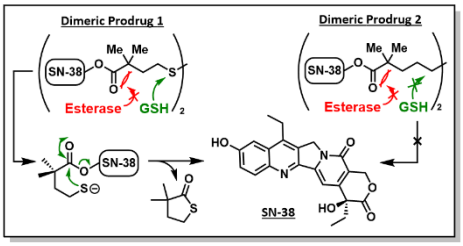

Fig.1　予想される二量体プロドラッグの薬物放出機構

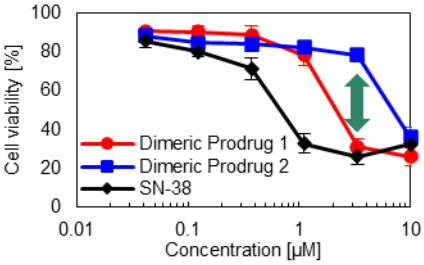

Fig.2　細胞増殖抑制活性評価

1) Sun. B. *et al.*, *Nano Lett.*, **18**, 3643–3650 (2018). 2) Hosokawa. M., *Molecules*, **13**, 412–431 (2008).

© The Chemical Society of Japan