

光照射により活性化される SN-38 プロドラッグの合成と抗がん活性評価

(東北大多元研¹・長崎大学大学院工学研究科²) ○清原 桃花¹・小関 良卓¹・鈴木 龍樹¹・Anh T.N. Dao^{1,2}・笠井 均¹

Synthesis of SN-38 prodrugs activated by light irradiation and evaluation of their anticancer activity (¹*Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials, Tohoku University*, ²*Graduate School of Engineering, Nagasaki University*) ○Momoka Kiyohara,¹ Yoshitaka Koseki,¹ Ryuju Suzuki,¹ Anh T.N. Dao,^{1,2} Hitoshi Kasai¹

In anticancer therapy using prodrugs, the non-selective drug release by the enzymes is one of the biggest problems. Enzymes present throughout the body can cause undesired drug release outside the tumor tissues. To solve this problem, our group designed the prodrug linked by an ether bond which is stable to enzymes in the body and can selectively release the drug by light irradiation after accumulation in tumor tissues.

In this study, we focused on the coumarin derivative as a substituent and synthesized the prodrug by etherification with the anticancer drug SN-38 (Fig. 1). The coumarin derivative linked by ether bond can be cleaved by 405 nm light irradiation¹. Herein, we irradiated the synthesized prodrug with 405 nm light and traced its drug release behavior. After 1 hour of irradiation, the SN-38-derived fluorescence was observed (Fig. 2). This result suggested that the synthesized prodrug released SN-38 by the light irradiation.

プロドラッグを用いた抗がん剤治療では、生体内に遍在する酵素により腫瘍組織以外で非選択的に薬物を放出してしまうことが課題となっている。これを解決するため、生体内の酵素に安定なエーテル結合で薬物と置換基を結合させ、腫瘍組織へと集積後に光照射によって選択的に薬物を放出することが可能なプロドラッグを設計した。

本研究では、置換基としてクマリン誘導体に着目し、抗がん剤 SN-38 とのエーテル化によりプロドラッグの合成を行った (Fig.1)。このクマリン誘導体を置換基として結合させた分子は、405 nm の光照射で結合が切断されることが報告されている¹。そこで実際に、合成したプロドラッグに 405 nm の光を照射して薬物放出挙動を追跡した結果、照射から 1 時間後に SN-38 由来の蛍光が観察された (Fig.2)。したがって、合成したプロドラッグは光照射により SN-38 を放出し得ると考察した。

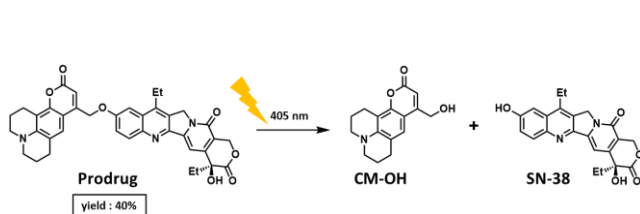


Fig.1 光照射により活性化されるプロドラッグ

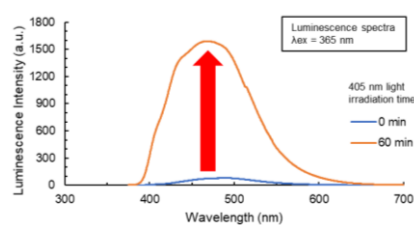


Fig.2 薬物放出挙動の追跡

1) G. Bassolino. *et al.*, *Chem Sci.*, **9**, 387–391 (2018).