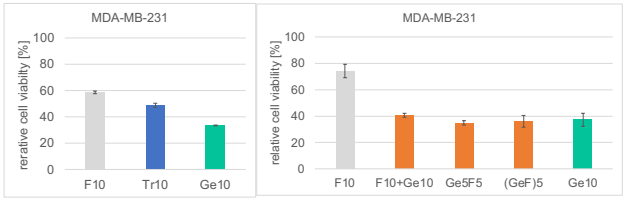
効果的ながん化学療法に向けた多剤一体型短鎖核酸医薬の開発

（東大院工）○込山 凌成・森廣 邦彦・岡本 晃充
Development of multidrug-integrated oligonucleotide drugs for effective cancer chemotherapy
(*Graduate School of Engineering, The University of Tokyo*) ○Ryosei Komiyama, Kunihiko Morihiro, Akimitsu Okamoto

On account of the problems of nucleoside drugs for cancer therapy including low therapeutic efficiency and severe side effects, oligomerization of nucleoside has been studied in recent years. Mini-nucleic acid drugs of about 10 nucleoside residues linked by phosphate diester bonds are degraded by DNase in the cell, directly releasing phosphorylated nucleosides, which show anti-cancer activity. Oligomerizing different nucleosides with different target molecules would lead to improving the therapeutic efficacy of mini-nucleic acid drugs. Here, we try to oligomerize three nucleoside drugs, Trifluridine, Gemcitabine, and Decitabine, into one DNA and evaluate the anticancer activity by the cell experiment using human triple-negative breast cancer cells. 10 residues of Gemcitabine showed higher cytotoxicity than that of Floxuridine and Trifluridine. In addition, combining Floxuridine and Gemcitabine showed improved anticancer activity.
Keywords : Artificial nucleoside; Nucleoside Drug; Cancer; Oligonucleotide

がんの化学療法の 1 つに Floxuridine などのヌクレオシド製剤があり、これらは生体内で 5’位の水酸基がリン酸化されることで抗がん活性を示すプロドラッグである。しかし多くのがん細胞ではこのリン酸化酵素の活性が低下しており、薬効の低さや強い副作用を引き起こす。この問題を克服するためにヌクレオシドのオリゴマー化が注目されており、Floxuridine を 10 残基連結させた F10 という分子は過去の研究で単体の Floxuridine の数倍から数十倍の抗がん活性をもつことが報告されている [1]。F10 は細胞内で DNase により分解されることでリン酸化 Floxuridine が直接放出されるため、効率よく抗がん作用を発揮できる。そこで本研究では難治性がんの効果的な化学療法を目的とし、異なる作用機序をもつ Trifluridine、Gemcitabine および Decitabine の 3 種類のヌクレオシド製剤を 1 つの分子に連結した多剤一体型短鎖核酸医薬を開発し、従来のカクテル療法に代わる多剤併用療法を実現する。Floxuridine、Trifluridine および Gemcitabine それぞれを 10 量体化したオリゴヌクレオチドを合成した。それぞれの抗がん活性をトリプルネガティブ乳がん細胞である MDA-MB-231 細胞を用いて評価したところ、Gemcitabine の 10 量体が最も高い細胞毒性を示した。また、Floxuridine を Gemcitabine と混合させて多剤一体型とすることで、抗がん活性が向上することが分かった。



1) GMEINER, H. *et al*., *Future Oncol*. **2016**, *12*, 2009-2020.

© The Chemical Society of Japan