

## 低酸素がん細胞で選択的薬効を発現する 5-フルオロデオキシウリジンプロドラッグの開発

(青学大院理工) ○持宝 陽太、栗原 亮介、田邊 一仁

Prodrugs of 5-fluorodeoxyuridine that are selectively activated in hypoxic cells (*Graduate School of Engineering, Aoyama Gakuin University*) ○Yota JIHO, Ryohsuke KURIHARA, Kazuhito TANABE

One of the new strategies employed for medical treatment of hypoxic tumor cells is a utilization of reduction enzymes in the cells as an external trigger to activate prodrugs. Since chemical reactions triggered by reduction enzymes occurred in hypoxic cells, such prodrugs can be converted to their active forms with exact control of this pathological area. Herein, we discuss the synthesis and reduction characteristics of a novel prodrug of 5-fluorouracil derivatives (FdUrd).

We synthesized FdUrd possessing indolequinone structure (IQ-FdUrd) as a prodrug, and evaluated its reaction characteristics. IQ-FdUrd released FdUrd under hypoxic conditions in the presence of NADPH P450 reductase, while the release of FdUrd was not observed under aerobic conditions. Cellular experiments of IQ-FdUrd using Colon26-Luc cells revealed that IQ-FdUrd showed negligible cytotoxic effect. Thus, we successfully prepared prodrug of FdUrd, which can be activated in hypoxic cells.

**Keywords :** 5-fluorouracil derivatives, prodrug, reductase

抗がん剤は、がん細胞に作用して殺細胞効果を示す一方で、正常細胞にも作用し、毒性を示し得る。そのため、抗がん剤をがん細胞に選択的に作用させるためのドラッグデリバリーシステムの開発が求められている。当研究室では、プロドラッグ化を用いて抗がん剤の副作用低減化を目指してきた。プロドラッグとは、その分子そのものは毒性を示さないものの、外部刺激を加えることにより、構造変化が起こり毒性を発現する薬剤のことである。我々は低酸素がん細胞を標的とし、外部刺激として低酸素細胞内還元酵素の反応を活用したプロドラッグ開発を進めている。

本研究では、既存の抗がん剤の1つである 5-フルオロデオキシウリジン(FdUrd)に NADPH P450 還元酵素によって除去されるインドールキノン(IQ)基を導入したプロドラッグ(IQ-FdUrd)を設計、合成した。IQ-FdUrd を低酸素条件下において NADPH P450 還元酵素で処理したところ、FdUrd が遊離することが確認された。一方、同じ反応を有酸素条件で行ったところ、FdUrd の遊離は大きく抑制された。さらに、マウス結腸がん細胞 Colon26-Luc を用いて、IQ-FdUrd と FdUrd の細胞毒性を比較したところ、IQ-FdUrd の毒性は大きく低減したことから、FdUrd のプロドラッグ化に成功したことを確認した。

