

フルオロリン酸アミデート基を用いた新規リン酸プロドラッグの開発

(名大院理¹・名大 物質科学国際センター²・学習院大理³・東北大医分子病理⁴・東北大医病態病理⁵・東北大 医学教育推進センター⁶・JST CREST⁷・糖鎖生命コア研究拠点⁸) ○ 吉田祐希¹・Zheng Ti¹・田辺航¹・友池史明^{2,3}・橋谷文貴²・廣田嵩人^{4,5}・齋木由利子^{4,5,6}・堀井明⁴・木村康明¹・阿部洋^{1,7,8}

Development of Novel Phosphate Prodrugs with Fluorophosphoramidate Group (¹Graduate School of Science, Nagoya University, ¹Research Center for Materials Science, Nagoya University, ³Department of Life Science, Gakushuin University, ⁴Tohoku University School of Medicine, Department of Molecular Pathology, ⁵Tohoku University School of Medicine, Department of Investigative Pathology, ⁶Tohoku University School of Medicine, Office of Medical Education, ⁹JST-CREST, ¹⁰Institute for Glyco-core Research) ○ Yuki Yoshida¹), Ti Zheng¹), Wataru Tanabe¹), Fukiaki Tomoike^{2,3}), Fumitaka Hashiya²), Shuto Hirota^{5,6}), Yuriko Saiki^{5,6,7}), Akira Horii⁵), Yasuaki Kimura¹), Hiroshi Abe^{1,9,10})

Phosphate prodrugs are an effective strategy to improve the activity of nucleoside analogues; Sofosbuvir, a drug for hepatitis C, and Remdesivir, a drug for Ebola hemorrhagic fever, are phosphate prodrugs called ProTide type. However, there is room for improvement in these conventional phosphate prodrugs in terms of the toxic molecules produced as byproducts during metabolism and the diversity of active release conditions. In this study, we developed a new functional group: the fluorophosphoramidate (FPA) group, and investigated its application as a phosphate prodrug, focusing on gemcitabine, which is used in the treatment of various cancers including pancreatic cancer. Based on the unique reactivity of the fluorophosphoramidate group under physiological conditions, the appropriate design of the molecular structure of this functional group has led to its application as a useful phosphate prodrug. *Keywords: Nucleoside Analogue; Phosphate Prodrug; Biocompatible Reactive Functional Groups*

リン酸プロドラッグはヌクレオシドアナログの活性向上に有効な戦略である。C型肝炎治療薬の Sofosbuvir やエボラ出血熱治療薬の Remdesivir は ProTide 型と呼ばれるリン酸プロドラッグを採用している。しかし、このような従来のリン酸プロドラッグは、活性体放出条件の多様さ・放出効率の観点から改善の余地がある。本研究では新規の官能基：フルオロリン酸アミデート (FPA) 基を開発し、膵臓がんをはじめ種々のがん治療に用いられる Gemcitabine を中心として、リン酸プロドラッグとしての応用検討を行った。生理条件下におけるフルオロリン酸アミデート基の特異な反応性に基づき、当官能基の分子構造を適切に設計することで、有用なリン酸プロドラッグとしての応用が可能になった。本演題ではその詳細について発表する。

