

## チューブリン結合型抗がん剤の DNA 修飾によるプロドラッグ化

(関西大化学生命工) ○栗本寛也・松山剛士・葛谷明紀

Development of anticancer prodrugs by DNA modification to tublin-binding drugs  
(*Department of Chemistry and Materials Engineering, Kansai University*) ○Hiroya Kurimoto,  
Akinori Kuzuya

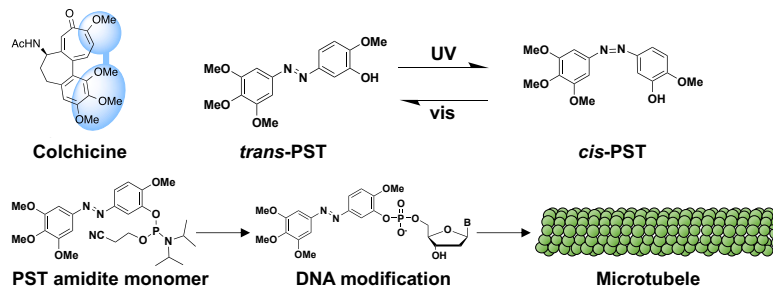
Colchicine is an example of tublin-binding drugs. Based on this structure, Photostatin (PST) and Combretastatin A4 (CA4) were developed. Upon irradiation of light, azobenzene group of PST shows cis-trans isomerization and only cis isomer possesses tublin-binding anticancer activity. It has been reported that anticancer activity is maintained even if hydroxyl group of PST was modified with phosphate group to form a prodrug.<sup>1)</sup> In this study, we developed anticancer prodrugs which improved water solubility by modifying tublin-binding drugs to the end of DNA via phosphoramidite chemistry.<sup>2)</sup>

We synthesized PST amidite monomer. Coupling reaction by automatic DNA synthesizer revealed that the PST unit can survive normal deprotection condition. Moreover, it was confirmed that structural changes of PST also occur in the DNA by light irradiation. Introduction of PST improved double strand stability according to T<sub>m</sub> measurements. Finally, anticancer activity test was conducted.

**Keywords :** DNA; DNA phosphoramidite chemistry; prodrugs

チューブリンに結合して作用する抗がん剤の一つとして Colchicine があり、その構造を基に PST や CA4 が開発されている。特に、PST は光照射によりアゾベンゼン骨格が cis-trans 異性化し、cis 体のみが抗がん活性を示す。PST の水酸基にリン酸基を修飾してプロドラッグ化しても、抗がん活性を保持することが報告されている<sup>1)</sup>。本研究では、これらの抗がん剤をホスホロアミダイト法<sup>2)</sup>により DNA 末端に修飾することで、水溶性を高めたプロドラッグを開発した。

実際に、PST アミダイトモノマーを合成し、DNA 自動合成機を用いてカップリング反応を行ったところ、PST ユニットは通常の脱保護条件に耐えることが明らかとなった。さらに、光照射によって DNA 中の PST に構造変化が生じること、T<sub>m</sub> 測定によって PST の導入が二重鎖安定性を向上させることを確認した。最後に、抗がん活性試験を行った。



**Fig. 1** Schematic illustration of this study.

1) M. Borowiak *et al.*, *Cell* **2015**, 162, 403-411.

2) H. Asanuma, *et al.*, *Nat. Protoc.* **2007**, 2, 203-212.