

がん細胞内のグルタチオンにより選択的に活性化される SN-38 プロドラッグの合成

(東北大多元研¹) ○水谷 明日香¹・柴田 暁貴¹・谷田 恵太¹・鈴木 龍樹¹・Anh T.N. Dao¹・小関 良卓¹・笠井 均¹

Synthesis of SN-38 prodrug with selective activation by intracellular glutathione (¹*Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials, Tohoku University*) ○Asuka Mizutani,¹ Aki Shibata,¹ Keita Tanita,¹ Ryuju Suzuki,¹ Anh T.N. Dao,¹ Yoshitaka Koseki,¹ Hitoshi Kasai¹

The most common prodrug design is that parent drug and substituent group are linked by an ester bond. However, ester bond is hydrolyzed by esterase in the body, resulting in non-selective drug release.¹ To overcome this limitation, prodrugs with disulfide linkers have been developed, in which selectively drug release is triggered by glutathione (GSH) overexpressed in cancer cells.²

In this study, we focused on the disulfide-mediated dimeric prodrug **1** of the anticancer agent SN-38. Our new prodrug design is expected to release SN-38 upon cleavage of the disulfide linker, which is triggered by GSH in cancer cells, while the two methyl groups at the α -position of the ester bond prevent the approach of esterase in the body by steric hindrance (Fig.1 left). We are investigating the synthesis of dimeric prodrug **1** from the route (1) using a methyl isobutyrate and a bromo group-substituted disulfide linker as starting materials, or the route (2) by ring-opening reaction of thiolactone with two methyl groups introduced at the α -position of thioester (Fig.1 right).

Keywords : glutathione; disulfide bonds; SN-38; prodrug

現行のプロドラッグは多くの場合、エステル結合により薬物に置換基を導入している。しかし、血中や正常組織に遍在するエステラーゼ¹⁾による加水分解により、非選択的な薬物放出を引き起こすことが課題となっている。この課題を解決するために、がん細胞内に過剰発現するグルタチオン (GSH) をトリガーとして選択的に薬物を放出可能なジスルフィドリンカーを用いたプロドラッグの研究が進められている²⁾。

本研究では、ジスルフィドリンカーを介した抗がん剤 SN-38 の二量体プロドラッグ **1** に着目し、エステル結合の α 位に 2 つのメチル基を導入した新規分子設計を考案した。この新たな分子設計では、エステル結合の α 位の 2 つのメチル基による立体障害により体内に遍在するエステラーゼの接近を妨げつつ、がん細胞内に過剰発現する GSH のみによってジスルフィドリンカーが切断され、SN-38 を放出することが期待される (Fig.1 左)。現在、イソ酪酸メチルとブロモ基を持つジスルフィドリンカーを出発原料とした経路①およびチオエステルの α 位に 2 つのメチル基が導入したチオラク톤を開環する経路②の二経路から目的の二量体プロドラッグ **1** の合成を検討中である (Fig.1 右)。

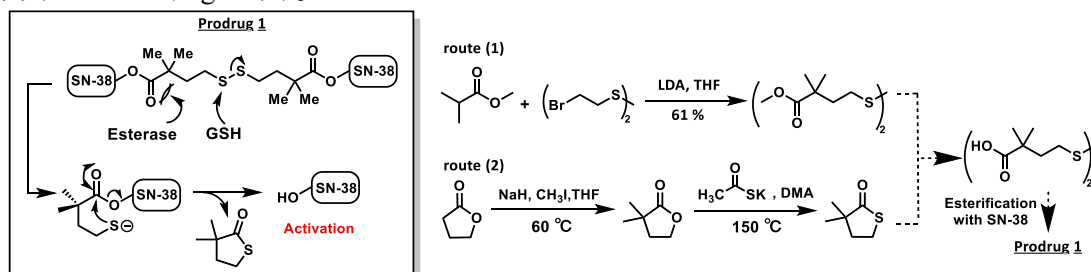


Fig.1 SN-38 二量体プロドラッグ **1** の予想される薬物放出機構および合成経路

1) Hosokawa. M., *Molecules*, **13**, 412–431 (2008). 2) Sun. B. et al., *Nano Lett.*, **18**, 3643–3650 (2018).