

## がん細胞上の膜型酵素クラスターを相乗的に阻害するポリグルタミン酸誘導体の創製

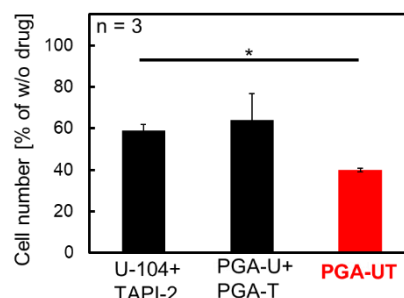
(阪大院工) ○木場勇希, 仲本正彦, 松崎典弥

Fabrication of Polyglutamic Acid Derivatives that Inhibit Membrane-type Enzyme Clusters Synergistically on Cancer Cell (*Graduate School of Engineering, Osaka University*) ○Yuki Koba, Masahiko Nakamoto, Michiya Matsusaki

The accumulation of molecular targeted drugs in a polymer is important strategy to realize the polymer drug and/or delivery carrier with the high selectivity for the target cells. Here we report the fabrication of the poly-L-glutamic acid (PGA) derivatives which synergistically inhibit the membrane-type enzyme cluster consisting of carbonic anhydrase IX (CAIX) and metalloproteinase 14 (MMP14) that is related to characteristic cancer cell metabolisms such as proliferation, invasion, and metastasis. We synthesized PGA-UT which has the CAIX inhibitor (U-104) and the MMP14 inhibitor (TAPI-2) using amide condensation. PGA-UT effectively inhibited the proliferation of the breast cancer cell compared with the mixture of small molecule inhibitors (U-104 and TAPI-2) as well as the combination of PGA with U-104 alone (PGA-U) and PGA with TAPI-2 alone (PGA-T). The result indicates the synergistic inhibitory effect of PGA UT. This strategy is promising for the fabrication of the polymeric drug with selective targeting and inhibiting cancer cells.

**Keywords :** Cancer cell; Enzyme inhibition; Protein recognition

分子標的薬を高分子に集積化することによる標的細胞認識能の向上は、高分子薬及び薬物送達キャリアの創製において重要な戦略である<sup>[1]</sup>。これまで、細胞の多様な機能を制御している酵素クラスターを標的とした高分子阻害剤の報告はほとんどない。本研究では、がん細胞の増殖や転移に関与する膜型炭酸脱水酵素 (CAIX) および膜型金属プロテアーゼ (MMP14) からなる酵素クラスター<sup>[2-3]</sup>を標的として、がん細胞の増殖を相乗的に阻害するポリグルタミン酸誘導体 (PGA-UT) を創製した。生分解性高分子である  $\alpha$ -ポリ-L-グルタミン酸 (PGA、分子量: 120 kDa) に CAIX 標的素子 U-104 (U) と MMP14 標的素子 TAPI-2 (T) を縮合剤 (4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methyl-morpholiniumchloride (DMT-MM)) により導入した。PGA-UT は、U-104 と TAPI-2 の併用および、PGA-U と PGA-T の併用に比べ、効果的な増殖阻害能を示した (Figure 1)。これは、酵素クラスターを標的とした PGA-UT の相乗的な増殖阻害能を示唆している。本研究は、がん細胞選択的な高分子阻害剤の創製へ向けた新たな戦略として期待される。



**Figure 1.** The inhibitory effect of PGA-UT on cancer cell proliferation compared mixture of U-104 unit and TAPI-2 unit. Concentration of U-104: 250  $\mu$ M, TAPI-2: 250  $\mu$ M. Statistical analysis was performed using a two-tailed students t-test. \* $p < 0.001$ .

[1] T.-W. Chu, J. Kopeček, *Biomater. Sci.* **2015**, 3, 908.

[2] S. Dedhar *et al.*, *Metabolites* **2018**, 8, 20.

[3] S. Pastorekova *et al.*, *Br. J. Cancer* **2005**, 93, 1267.