

29TG-am04

がん細胞選択毒性を有する colchicine 系抗腫瘍薬の創製研究

○八十歩 直子¹, 田中 晶子¹, 小暮 紀行¹, 北島 満里子¹, 高山 廣光¹(¹千葉大 院薬)

【目的】ユリ科イヌサフランに多く含まれる colchicine (1)は細胞分裂抑制作用を有していることから、抗腫瘍薬への応用が期待されている。しかし、正常細胞の分裂も抑制するという強力な毒性から、未だ実用化には至っていない。そこで、colchicine (1)の活性の上昇を目的に新規 colchicine 誘導体の合成を、また毒性の軽減を目的にプロドラッグ化を行った。

【方法・考察】

まず、4位にハロゲンを有する誘導体 2-4 および deacetylcolchicine (5)を合成し、生物活性評価を行った。その結果、すべての化合物が、1より強力な活性を有していることが明らかとなった。次に、がん細胞に多量に発現している酵素 Cathepsin B を利用したプロドラッグ化の検討を行った。5にジペプチド鎖を結合させ、プロドラッグ化合物 (6)へと導いた。これは、酵素によりジペプチド鎖が切断され、それに続くフラグメンテーション反応により、活性化化合物の放出を期待したものである。現在、酵素による開裂実験を検討している。

