

# 27Q-pm08S

## 新規生体共役反応を用いる均質ADCへのアプローチ

○石山 隆史<sup>1</sup>, 関 陽平<sup>1</sup>, 生長 幸之助<sup>1</sup>, 金井 求<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>東大院薬, <sup>2</sup>JST-ERATO)

抗体—薬物複合体 (Antibody-Drug Conjugate, ADC) はモノクローナル抗体に低分子医薬を結合させた医薬であり、抗がん剤をがん細胞に直接届けることで薬効の向上や副作用の低減を達成している。

既存のADCはリジンやシステインを標的とした生体共役反応を用いて製造されるが、修飾の数・位置が異なる混合物、すなわち不均質ADCとして得られてしまい、薬効制御や品質管理の面で問題となる。均質ADCを得る手法としては、遺伝子操作に頼るアミノ酸変異導入法 (不对システイン導入法 (THIOMAB 法) や含アルキン・アジド型非天然アミノ酸導入法など) が主として開発されてきたが、これらの方法は高度な技術を必要とし、実用化は困難を極める。

トリプトファンは他の天然反応性残基に比べて表面露出数が圧倒的に少ないため、これを標的とした生体共役反応は遺伝子操作を要しない簡便かつ実用的な均質ADC作成に繋がると考えられる。当研究室で独自開発したトリプトファン選択的な生体共役反応 [1] は、本目的に応用可能との考えに基づき、私はトリプトファン側鎖を標的とするリンカーの合成、およびそれを用いる均質ADC合成の検討を行ったので報告する。

[1] Seki, Y.; Ishiyama, T.; Sasaki, D.; Abe, J.; Sohma, Y.; Oisaki, K.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10798.

