

# 23PO-am095S

## 癌細胞特異的な酵素活性に基づく高選択的プロドラッグ型抗がん剤の開発

○林 健人<sup>1</sup>, 神谷 真子<sup>2,3</sup>, 久保 秀正<sup>4</sup>, 浦野 泰照<sup>1,2,5</sup> (東大院薬,<sup>2</sup>東大院医,<sup>3</sup>JST さきがけ,<sup>4</sup>京都府医大院 消化器外科学,<sup>5</sup>AMED CREST)

**【研究背景・目的】**当研究室ではこれまでに、各種酵素活性を検出可能な蛍光プローブライブラリーを開発し、これを生細胞や新鮮臨床検体に適用することで、がん特異的な酵素活性を網羅的かつ非侵襲的に評価可能な技術を確立した。本研究では、見いだされたがん特異的な代謝酵素活性を利用することで、がんに高い選択性を示すプロドラッグ型抗がん剤を開発できると考えた。

**【方法】**これまでの検討で、特定のがん種で活性が高いことが示されているγ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) などの酵素活性により初めてキノンメチド構造を形成し、毒性を発揮する新規プロドラッグ型抗がん剤の設計・合成および機能評価を行った。さらに、精製酵素による基質認識の確認、酵素高活性/低活性培養がん細胞株を用いた *in vitro* 薬効試験を実施した。

**【結果】**GGT の酵素活性を標的としたプロドラッグ gGlu-FMA (1) は、GGT の精製酵素を用いた酵素反応により速やかにキノンメチドを生成することが明らかとなった。また、*in vitro* 薬効試験の結果、高 GGT 活性細胞にのみ濃度依存的に細胞傷害性を示し、共培養系においても高 GGT 活性細胞選択的な細胞死を誘導可能であった (Fig. 1)。さらに、キノンメチド部位に様々な置換基を導入することでプロドラッグの薬効を制御することも可能であり、標的酵素やがん種に応じた精密な薬効の制御が可能であることを見出した。

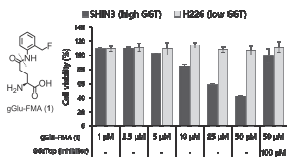


Fig. 1 キノンメチド放出型 GGT プロドラッグの開発