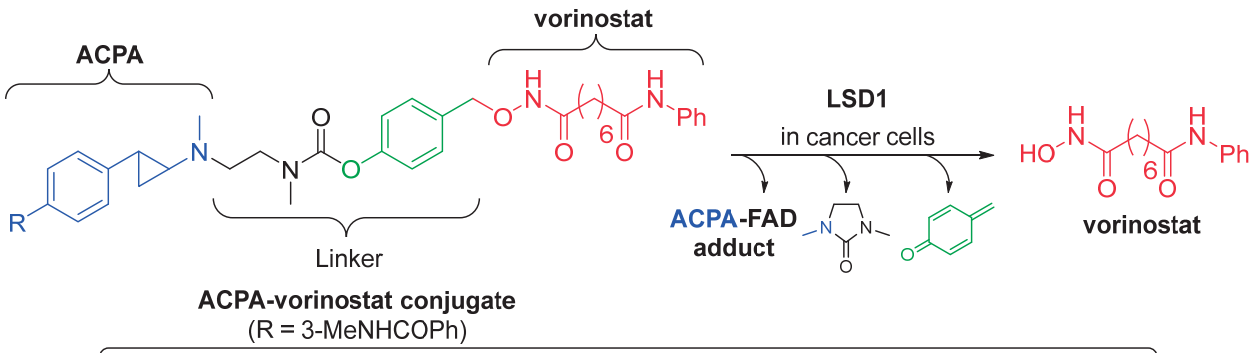
10　副作用低減を目指した新規抗がん剤プロドラッグの創製	鈴木　孝禎

【目的】一般に、抗がん剤は副作用が大きいことから、それらの副作用が低減したブレイクスルーとなる抗がん剤の登場が望まれている。本研究では、悪性がんを標的として、副作用の低減した新規抗がん剤プロドラッグの創製を目指した。これまでに開発された副作用低減のための抗がん剤プロドラッグは、抗体などの高分子構造に基づくものがほとんどである。高分子型抗がん剤プロドラッグの代表例として、抗体ー薬物複合体（antibody-drug conjugate：ADC）が挙げられる。これまでに、国内外問わず数多くの ADC の研究開発が行われ、臨床試験されているものや実際に臨床利用されているものもある。しかし、ADC は分子量の大きな生物製剤であるため製造コスト・品質面における問題や生体内安定性、免疫原性などの副作用の課題が残されている。高分子型がん細胞選択的プロドラッグの問題を解決し得る中分子型プロドラッグとして、小分子ー薬物複合体（small molecule-drug conjugate：SMDC）の開発が進められている。SMDC にはリガンドータンパク質間の選択性の低さや分子量の大きさに由来した投与方法の制限等課題も残されている一方で、SMDC では、化学合成により純粋な SMDC を生産することが可能であり、ADC と比較すると一定品質のものを安定供給出来ることが利点である。今後、SMDC の研究開発が進み、臨床応用されることが期待される。そこで、本研究では、がん細胞に大過剰に発現するリシン脱メチル化酵素（LSD1）に着目し、SMDC の開発を行った。

【方法】フラビン依存性のリシン脱メチル化酵素（LSD1）は、正常細胞には発現せず、乳がん、大腸がん、肺がん、膀胱がん、白血病、脳腫瘍、膵臓がんなどのがん細胞において、大過剰に発現し、がんの増殖に関与するため、がんのバイオマーカーかつ抗がん剤の標的タンパク質として注目を集めている。これまでに、我々は、標的がん細胞に高発現する LSD1 を認識して抗がん剤を放出するがん細胞選択的プロドラッグを創出した（Ota Y., Suzuki T. *et al., Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 16115–16118. Ota Y., Suzuki T. *et al., Chem. Pharm. Bull.* **2019**, *66*, 192–195.）。本研究では、本プロドラッグシステムを副作用の高い抗がん剤 vorinostat に応用した。具体的には、がん細胞選択的プロドラッグの設計、合成、活性評価を行うことで、がん細胞選択的に抗がん剤 vorinostat を放出するプロドラッグの創製を目指した。

【結果】LSD1 阻害薬である phenylcyclopropylamine（PCPA）の LSD1 阻害機構をもとに、arylcyclopropylamine (ACPA)-vorinostat conjugate を設計した。ACPA-vorinostat conjugate は LSD1 を高発現するがん細胞においては LSD1 阻害に伴い、vorinostat を放出し、抗がん作用を示す一方で、LSD1 をほとんど発現しない正常細胞においては vorinostat が放出されず、vorinostat 由来の副作用の低減が期待された。実際、合成した ACPA-vorinostat conjugate は、正常細胞に影響せず、抗がん効果を示した。

がん細胞選択的に抗がん剤 vorinostat を放出する ACPA-vorinostat conjugate



vorinostat: cancer cell selectivity = 3.92 (MDA-MB-231); 22.2 (NCI-H526)
ACPA-vorinostat conjugate: **cancer cell selectivity > 22.3** (MDA-MB-231); **> 100** (NCI-H526)