

集積優位性の異なる官能基が共存したポルフィリンのがん細胞集積性の評価

○小柳悠介¹、東條 敏史²、近藤 剛史¹、湯浅 真¹ (¹東理大院創域理工、²東理大院薬)

Evaluation of Cancer Cell Accumulation of Porphyrins Coexisting with Functional Groups with Different Accumulation Superiority (Faculty of Science and Technology, Tokyo University of Science¹, Faculty of Pharmacy, Tokyo University of Science²) KOYANAGI, Yusuke¹; TOJO, Toshifumi²; KONDO, Takeshi¹; YUASA, Makoto¹

がん治療において抗がん剤は、有効な治療薬として用いられている。しかし、正常細胞にも作用してしまうために重篤な副作用を引き起こすことが問題視されている。従って、当研究室はがん細胞集積性を有するポルフィリン誘導体と抗がん剤を結合させたポルフィリン-抗がん剤複合体を創製し副作用の低減を目指しており、本研究ではポルフィリンに修飾する置換基とその修飾位置ががん細胞集積性に与

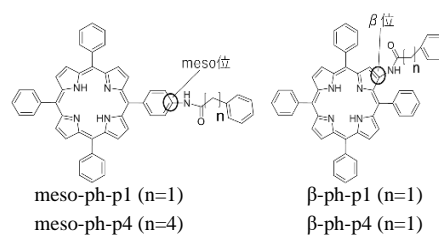


図1:合成したポルフィリン誘導体

える影響に注目した。先行研究では、置換基をアルキル基、フェニル基とした場合の meso 位誘導体、β 位誘導体の集積性を評価しており、置換基をアルキル基とした場合は炭素数に関わらず meso 位優位性を、フェニル基の場合は β 位優位性を示すことを明らかにしている。しかし、meso 位優位性を示す官能基と β 位優位性を示す官能基が共存した場合、どのような挙動を示すのか明らかになっていない。そこで本研究では、集積優位性の異なる官能基が共存した場合の挙動の解明を目的とし、アルキル基(炭素数:1または4)と末端にベンゼンを有した置換基が結合したポルフィリン誘導体のがん細胞集積性の評価を行う。

既報¹⁾を参照し meso-H₂TPAP と β-H₂TPAP を合成した。この生成物とフェニルアセチルクロリドを塩基性条件下でアミド縮合させることで meso-ph-P1 と β-ph-P1 を得た。また、5-フェニル吉草酸を酸塩化物化し、同様な方法でアミド縮合させることで meso-ph-P4 と β-ph-P-4 を得た。図1に構造式を示す。その後、各化合物のがん細胞集積性を評価するため、MCF-7 に添加後 6h インキュベートし、細胞内取込量を蛍光定量法により算出した。

評価結果を図2に示す。評価結果から、meso 位優位性を示すアルキル基と β 位優位性を示すフェニル基が共存するとその炭素数を増やしてもフェニル基が優勢官能基となることが明らかになった。この結果より、集積量の差を生む要因は直接膜透過量であり β 位誘導体の方が直接膜透過しやすいという仮説を立てた。この仮説を検証するために、meso-ph-P4 と β-ph-P4 についてエンドサイトーシスが阻害される低温下での集積量²⁾を評価した(表1)。その結果、集積量は直接膜透過が占める割合の方が高く、集積量の差を生んでいるのはエンドサイトーシスではなく直接膜透過であり、上記の置換基を併せ持つ場合は β 位誘導体の方が直接膜透過しやすいという可能性が示唆された。

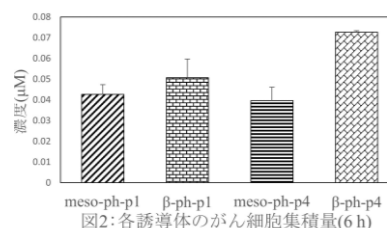


表1:低温における集積性量の阻害率

化合物	37°C(μM)	4°C(μM)	阻害率
meso-ph-P4	6.29×10^{-2}	4.30×10^{-2}	32%
β-ph-P4	10.3×10^{-2}	7.74×10^{-2}	25%

1. Koshi Nishida, et al., *Scientific Reports*, **11**, 2046 (2021).

2. Ayano Niiuchi, et al., *ChemMedChem*, **17**, e202100636, (2022).