

## 核内移行性を示すポルフィリン誘導体の構造活性相関の解明

○早川夏海<sup>1</sup>・東條敏史<sup>2</sup>・近藤剛史<sup>1,3</sup>・湯浅真<sup>1,3</sup> (1 東理大院創域理工、2 東理大院薬、3 東理大総研)

## Evaluation of the correlation between structures of porphyrin derivatives and accumulation in nuclear

(Faculty of Science and technology, Tokyo University of Science<sup>1</sup>, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science<sup>2</sup>, Research Institute for Science and Technology, Tokyo University of Science<sup>3</sup>)  
 HAYAKAWA, Natsumi<sup>1</sup>; TOJO, Toshifumi<sup>2</sup>; KONDO, Takeshi<sup>1,3</sup>; YUASA, Makoto<sup>1,3</sup>

がん治療において、抗がん剤はがん細胞に作用することで治療薬としての有効性が得られる一方で、正常細胞へも作用してしまうという副作用の発現が問題視されている。副作用の低減のためにはがん細胞選択的に抗がん剤を集積させる必要があり、選択的ながん細胞集積性を示すポルフィリンが注目を集めている。ポルフィリンのがん細胞集積性を利用した機能性分子創製が活発に行われている一方で、核内移行性を示すポルフィリン誘導体の報告例は極僅かである。核内移行性とポルフィリンの構造との相関関係を解明することで、核内に存在する標的分子を対象としたポルフィリンを基盤とする抗がん剤の創製が期待される。以上を踏まえて、本研究では核内移行性とポルフィリン誘導体の構造活性相関の解明及びがん細胞集積量の評価を目的とする。

先行研究で核内移行性を示すと報告があった5,10,15,20-テトラキス(7-スルホネイトベンゾ[b]チオフェン)ポルフィリン(SBTP)に加え、SBTPの置換基部分(meso位)をフェニル基(TPP)、ベンゾチエニル基(BTP)、フェニルチエニル基(PT2P)に変えたポルフィリン誘導体を既知の方法で合成した(図1)<sup>1,2</sup>。得られた評価化合物をヒト乳がん細胞(MCF-7)に添加して、核やその他オルガネラへの集積性を共焦点レーザー顕微鏡による観察により評価した。結果、SBTP, BTP, PT2Pの3種が核内移行性を示した。

次に、がん細胞へのポルフィリン集積量は評価化合物を添加したMCF-7にSDSを添加して得られた細胞溶解液を蛍光定量することで算出した。がん細胞全体の集積量を評価後、細胞核と細胞質双方の集積量評価を行った。(図2)結果、既知の化合物であるTPPと比べ核内移行性を示すポルフィリン誘導体が十分な集積量であることを確認し、ドラッグキャリアとしての有用性が示された。以上の結果より、核内移行性にはポルフィリン誘導体の構造内にチエニル基とベンゼン環の共存が重要である可能性が示唆された。

また、これらのポルフィリンの核集積の直接膜透過経路への依存性を検証するため、電気化学の手法を用いてポルフィリンの細胞膜への吸着量評価を行った。

- 1) Sabarinathan, et al., *J. Med. Chem.*, **58**, 6864-6874 (2015).
- 2) Qizhi Zhang, et al., *RSC Med. Chem.*, **11**, 427-437 (2020).

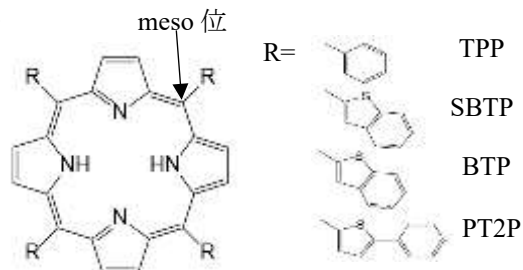


図1 本研究で用いるポルフィリン誘導体

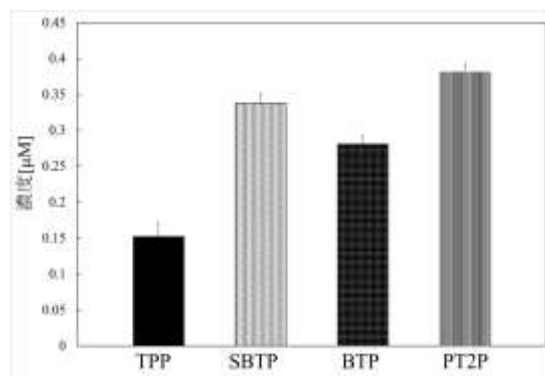


図2 ポルフィリンのがん細胞集積量