

低酸素応答性官能基を備えたブロモウリジン型プロドラッグの開発

(青山学院大学理工学部¹) ○落合 悠帆¹・西原 達哉¹・田邊 一仁¹

Development of Radiation-Activated Prodrug bearing Bromouridine Unit and Hypoxia-Responsive Groups (¹College of Science and Engineering, Aoyama Gakuin University) ○ Yuho Ochiai,¹ Tatsuya Nishihara,¹ Kazuhito Tanabe¹

Hypoxic tumor cells contribute to malignancy and therapeutic resistance, and therefore, there are increasing demands for selective treatments. To design the drugs for hypoxia treatment, we prepared a prodrug of radiosensitizer which was activated in tumor hypoxia. We selected bromodeoxyuridine (BrdU) as active radiosensitizer and introduced an indolequinone (IQ) moiety to produce prodrug IQ-BrdU. IQ-BrdU was selectively reduced to form BrdU under hypoxic conditions in rat liver microsomes. In A549 cells, IQ-BrdU showed cytotoxicity only under hypoxic conditions with X-ray irradiation.

Keywords : Hypoxic tumor cells

低酸素環境を形成するがん細胞（低酸素細胞）は、悪性化や治療抵抗性を示すことから、その治療法確立は喫緊の課題である。本研究では、この課題に対応すべく、低酸素細胞で選択的に活性化されるプロドラッグ型放射線増感剤の開発を目指した。具体的には、放射線増感剤 BrdU のウラシル 3 位窒素に低酸素応答性官能基インドールキノン (IQ) 基を導入した IQ-BrdU を設計・合成した。IQ-BrdU は、低酸素下で還元酵素により IQ 部が除去され、未修飾の BrdU が再生し、元々 BrdU が備えている薬効が発現する仕組みになっている。

IQ-BrdU の低酸素応答性を評価するため、ラット肝ミクロソーム (RLM) を用いた還元反応試験を行った。その結果、低酸素条件下特異的に BrdU の生成が確認された。さらに、ヒト肺がん細胞 A549 細胞を用いて有酸素および低酸素条件下で IQ-BrdU の細胞毒性評価を行った。その結果、有酸素細胞では IQ-BrdU は毒性を示さなかったが、低酸素細胞において X 線照射を併用した場合にのみ、明確な殺細胞効果が認められた。これらの結果から、IQ-BrdU は低酸素環境下で選択的に活性化され、放射線照射時に増感効果を発揮することが示唆された。

本発表では合成経路の構築、低酸素応答性の反応特性および細胞を用いた評価結果について報告する。

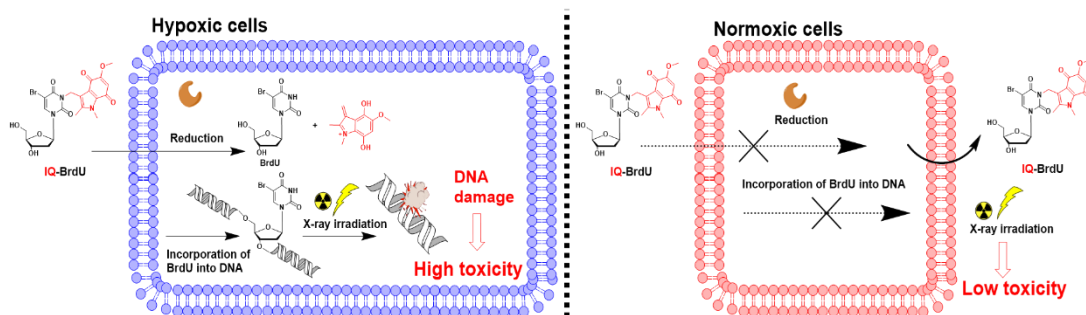


Figure 1. Activation mechanism of IQ-BrdU