| Title | 既存薬を基盤とした臓器標的型プロドラッグの創製 |
|------------------|--|
| Sub Title | Discovery of organ-targeted prodrugs based on existing drugs |
| Author | 大江, 知之(Ohe, Tomoyuki) |
| Publisher | 福澤基金運営委員会 |
| Publication year | 2022 |
| Jtitle | 福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2021.) |
| | |
| Abstract | 薬物治療学講座の齋藤教授らは、胆道がん患者の腫瘍組織から樹立した胆道がんオルガノイドを 用いて、既存薬ライブラリーによるスクリーニングを実施した。その結果、アゾール系抗真菌薬 であるフェンチコナゾールがヒット化合物として見出された。通常塗布薬として使用されるフェ ンチコナゾールを抗がん剤として適用する場合、高い脂溶性、CYP阻害、薬剤の全身循環時の毒 性が問題となる。本研究では、構かである胆道に選択的に怒行するプロドラッグ型フェンチコナ ゾール誘導体を創製し、上記問題点の解決を目指した。プロドラッグアプローチを採るにあたり 、フェンチコナゾールには通切な連結部位が存在しないため、まず種々の置換基を導入した15種 類の親化合物を合成した。その結果、アミノ基を導入したアニリン体は強い胆道がん細胞増殖抑 物果を示した。ヒドロキシメチル体やアミノメチル体も、アニリン体は強い胆道がん細胞増殖抑 物果を示した。アニリン体は構造的に毒性を示す可能性があることより、ヒドロキシメチル体と アミノメチル体を親化合物とし、OATPやMRP2の基質となり得るカルボキシ基を含む部分構造を ず入して水溶性を高めつつプロドラッグ化した。水溶性試験では、合成した全てのプロドラッグ が親化合物に比して約10倍高い溶解皮を示し、カルボキシ基を含む部分構造の導入により水溶性 の向上につながることを見出した。ヒトおよびマウス肝S9における代謝評価より、エステル型で は部分構造が切れて親化合物をト分に放出したー方、アミド型では部分構造が切れず親化合物は 放出されなかった。エステル型は、エステラーゼによって部分構造が切れる乳化合物 になっの金くも、そく、ヒト肝細胞を用いて肝細胞への化合物の取り込み量を評価すること でこれらの化合物がOATPやMRP2の基質となるかどうか、またin vivoでの薬物動態試験を行い、肝臓や胆道に選択的に移行するかどうか調べる予定である。 Prof. Saito's group conducted a screening with an existing drug library using trading drug fenticonazole was found as a hit compound. When applying fenticonazole as an anticancer drug, its high lipophilicity. CYP inhibition, and toxicity during systemic circulation of the drug are problematic. In this study, we aimed to solve the above problems by creating prodrug-type fenticonazole derivatives that selectively distribute to the biliary tract, the target of the drug. Since there is no suitable linkage site in fenticonazole, we first synthesized 15 parent compounds with various substituents. As a result, the aniline series with an amino group showed a strong inhibitory effect on biliary tract cancer cell proliferation. The hydroxymethyl and aminomethyl series also showed significant growth inhibition, although they were not as potent as the aniline series. Since the aniline series my be structure dotaining a carboxy group-containing substructure libre solubility than the parent compounds. Index subtructure containing a carboxy group-containing substructure leads to improved aqueous solubility. Metabolic evaluation in human and mouse liver 59 showed that the ester form whishibited efficacy and impr |
| Notes | 申請種類:福澤基金研究補助 |
| Genre | Research Paper |
| URL | https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20210002- 0022 |

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって 保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2021 年度 福澤基金研究補助研究成果実績報告書

| | | | ,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,, | | | | |
|---|--|---|--|---|---|--|---|
| 研究代表者 | 所属 | 薬学部 | 職名 | 准教授 | 補助額 | 1,500 | 千円 |
| | 氏名 | 大江 知之 | 氏名(英語) | Tomoyuki Ohe | | | ТП |
| | | 研 | 究課題(日本 | 語) | | | |
| 既存薬を基盤と | :した臓器標的 | 型プロドラッグの創製 | | | | | |
| | | ب | 开究課題(英語 | (۶ | | | |
| Discovery of or | gan-targeted p | rodrugs based on existing dru | igs | | | | |
| | | | 研究組織 | | | | |
| 氏名 Name | | | 所属・学科・職名 Affiliation, department, and position | | | | |
| 大江知之(Tor | ioyuki Ohe) | 薬学部・准教授 | | | | | |
| | | 1. 7 | 研究成果実績 | の概要 | | | |
| クリーニングを ういクステム たいので たいので たいので たいので たいので たいので たいの | 実施した。その シチコナゾール ある胆道にあた なした。その にある にの に なた。 その にの に また 、 なにの に また 、 そ に の た 、 そ に の た 、 そ に の た 、 そ に の た 、 そ に の た 、 そ に の た 、 そ に の た 、 そ に の に の た 、 そ に の た 、 そ に の た 、 そ に の た 、 そ に の た 、 そ に の た 、 そ に の た 、 そ に の た 、 や に の に の た 、 や に の に の た 、 や に の に の に の た 、 、 か に の に の に の た い 、 水 に 、 水 に よ り 水 体 に 究 れ に よ り 水 本 た こ よ り 水 本 に よ り 水 に よ り 水 に よ り 水 に よ り 水 落 た こ よ り 水 落 た こ よ り 水 落 に よ り 水 に よ り 水 た こ よ り 水 落 た こ よ り 水 た る で こ よ り 水 た る で こ よ り か で よ り か た よ し の た の で し か た ら の の で し の た の の た ら の ん で し の た の た ら の の ん で し 、 の ん の ん の た ら の ん の ん の ん の ん ち の し 、 の ん の ん の ん の ん つ ん の ん の ん の ん っ ん の ん の ん の ん っ ん っ の ん っ の ん の ん っ の ん つ ん つ ん つ ん つ ん つ ん つ ん つ ろ つ ん つ ろ の し ろ ろ の ん ろ の ら つ ん ろ の ん つ ろ ろ の ん ろ の ん ろ ろ の ん ろ ろ の ん ろ ろ の ん ろ ろ ろ ろ ろ ろ ろ ろ ろ ろ ろ ろ ろ | 結果、アゾール系抗真菌薬で を抗がん剤として適用する場 沢的に移行するプロドラッグ型 り、フェンチコナゾールには適 スアミノ基を導入したアニリン るが有意な増殖抑制効果を示 合物とし、OATP や MRP2の 験では、合成した全てのプロト 性の向上につながることを見 分に放出した一方、アミド型 切れることで薬効を発現し、水 た合物が OATP や MRP2の基 る予定である。 | あるフェンチコ あるフェンチコ 合、高い フェンチ 切なは な フェン連 強い 胆 ン た。 アニリン | 胆道がんオルガノイドを用いて ナゾールがヒット化合物として」 と、CYP 阻害、薬剤の全身循環 ール誘導体を創製し、上記問 が存在しないため、まず種々の が存在しないため、まず種々の がの細胞増殖抑制効果を示し ないボキシ基を含む部分構造 合物に比して約 10 倍高い溶解 よびマウス肝 S9 における代調 が切れず親化合物は放出され た。今後、ヒト肝細胞を用いて か、また in vivo での薬物動態 | 見出された。通知 開めの毒性が問 調時の毒解決を目 の一般基を導入 した。ヒドロキシン 性があることよい を なた、したのし、エス 相評価より、エス なかった。エス 日 和胞への化合 | 常題指したチビをキシーである。 常題指したチビをキン型にしたチビーの取りたい。 「たい」の取りたい。 「たい」の取りたい。 「たい」の取りたい。 「たい」の取りたい。 「たい」の取りたい。 「たい」の取り になった。 「たい」の取りたい。 「たい」の知りたい。 「たい」のでは、 「たい」のででは、 「たい」のででは、 「たい」のででは、 「たい」のででは、 「たい」のででは、 「たい」のででは、 「たい」のででは、 「たい」のでででは、 「たい」のでででででででででででででででででででででででででででででででででででで | と本ロ類アシロをはエ込て研ドのミメロ含部スみ |
| | | 2. 研究 | 成果実績の概 | 要(央訳) | | | |
| tissue of biliar fenticonazole a problematic. In distribute to th parent compoun biliary tract can they were not a series were use MRP2 was intr higher solubility improved aqueor release the par solubility. In the substrates for | y tract cance s an anticance this study, we e biliary tract, nds with variounce cell prolifi as potent as the ed as parent co oduced to obte than the pare ous solubility. Morent compound e future, we pla OATP and M | r patients. The azole antifu er drug, its high lipophilicity, aimed to solve the above pro- the target of the drug. Since is substituents. As a result, ti eration. The hydroxymethyl a ne aniline series. Since the ar ompounds. The substructure of ain prodrugs. In aqueous sol ent compounds, indicating tha Metabolic evaluation in human d, while the amide form were an to evaluate the uptake of IRP2, and to conduct in vis | ngal drug fen CYP inhibition oblems by crea there is no s he aniline serie nd aminometh illine series ma containing a ca ubility tests, a the introduce and mouse live not hydrolyz these compou | using biliary tract cancer orga ticonazole was found as a h n, and toxicity during systemi ating prodrug-type fenticonazo uitable linkage site in fenticon es with an amino group showed yl series also showed significa by be structurally toxic, the hy arboxy group that could serve all the synthesized prodrugs of tion of the carboxy group-con- ver S9 showed that the ester ed. The ester form exhibited hds into human hepatocytes t netic studies to determine of | nit compound. c circulation of ble derivatives t azole, we first s d a strong inhib ant growth inhik droxymethyl an as a substrate showed approxi- ntaining substru- form were hyde efficacy and in o determine who | When ap f the dru hat selec synthesize itory effe bition, alth d aminom for OATH mately 10 acture lea rolyzed to mproved ether the | plying g are tively ed 15 act on nough P and D-fold ds to p fully water ay are |
| transferred to t | he liver and bil | • | | | | | |
| | | 3.本 | 研究課題に関 | する発表 | 1 | | |
| 発表者 (著者・ | f氏名 講演者) | 発表課題名 (著書名・演題) | (| 発表学術誌名 著書発行所・講演学会) | 学術誌 (著書発行年) | | 年月) |
| 木原 和輝、柏 俊英、高橋 恭 夫、熊谷 直哉 齋藤 義正、大注 | ;子、中村 成 、増野 匡彦、 | 胆道がん治療薬を目指した チコナゾール誘導体の合成と | | §学会第 142 年会 | 2022 年 3 月 2 | 7日 | |