慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

| | |
|---|---|
| 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. ) |
| JaLC DOI | |
| 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、標的である胆道に選択的に移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適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制効果を示した。ヒドロキシメチル体やアミノメチル体も、アニリン体に劣るが有意な増殖抑制効果を示した。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導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倍高い溶解度を示し、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十分に放出した一方、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ことで薬効を発現し、水溶性も向上した。今後、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。<br>Prof. Saito's group conducted a screening with an existing drug library using biliary tract cancer organoids established from tumor tissue of biliary tract cancer patients. The azole antifungal 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 may be structurally toxic, the hydroxymethyl and aminomethyl series were used as parent compounds. The substructure containing a carboxy group that could serve as a substrate for OATP and MRP2 was introduced to obtain prodrugs. In aqueous solubility tests, all the synthesized prodrugs showed approximately 10-fold higher solubility than the parent compounds, indicating that the introduction of the carboxy group-containing substructure leads to improved aqueous solubility. Metabolic evaluation in human and mouse liver S9 showed that the ester form were hydrolyzed to fully release the parent compound, while the amide form were not hydrolyzed. The ester form exhibited efficacy and improved water solubility. In the future, we plan to evaluate the uptake of these compounds into human hepatocytes to determine whether they are substrates for OATP and MRP2, and to conduct in vivo pharmacokinetic studies to determine whether they are selectively transferred to the liver and biliary tract. |
| 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.

2022 年 4 月 8 日

# 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 | | |

## 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

## 研究課題（英訳）

Discovery of organ-targeted prodrugs based on existing drugs

## 研究組織

| 氏　名 Name | 所属・学科・職名 Affiliation, department, and position |
|---|---|
| 大江知之（Tomoyuki Ohe） | 薬学部・准教授 |

## １．研究成果実績の概要

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、標的である胆道に選択的に移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適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制効果を示した。ヒドロキシメチル体やアミノメチル体も、アニリン体に劣るが有意な増殖抑制効果を示した。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導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 倍高い溶解度を示し、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十分に放出した一方、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ことで薬効を発現し、水溶性も向上した。今後、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。

## ２．研究成果実績の概要（英訳）

Prof. Saito's group conducted a screening with an existing drug library using biliary tract cancer organoids established from tumor tissue of biliary tract cancer patients. The azole antifungal 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 may be structurally toxic, the hydroxymethyl and aminomethyl series were used as parent compounds. The substructure containing a carboxy group that could serve as a substrate for OATP and MRP2 was introduced to obtain prodrugs. In aqueous solubility tests, all the synthesized prodrugs showed approximately 10-fold higher solubility than the parent compounds, indicating that the introduction of the carboxy group-containing substructure leads to improved aqueous solubility. Metabolic evaluation in human and mouse liver S9 showed that the ester form were hydrolyzed to fully release the parent compound, while the amide form were not hydrolyzed. The ester form exhibited efficacy and improved water solubility. In the future, we plan to evaluate the uptake of these compounds into human hepatocytes to determine whether they are substrates for OATP and MRP2, and to conduct in vivo pharmacokinetic studies to determine whether they are selectively transferred to the liver and biliary tract.

## ３．本研究課題に関する発表

| 発表者氏名<br>（著者・講演者） | 発表課題名<br>（著書名・演題） | 発表学術誌名<br>（著書発行所・講演学会） | 学術誌発行年月<br>（著書発行年月・講演年月） |
|---|---|---|---|
| 木原 和輝、柏木 伸章、村松 俊英、高橋 恭子、中村 成夫、熊谷 直哉、増野 匡彦、齋藤 義正、大江 知之 | 胆道がん治療薬を目指したフェンチコナゾール誘導体の合成と評価 | 日本薬学会第 142 年会 | 2022 年 3 月 27 日 |