

新しいホスホノアミダート型プロドラッグの開発

リンパ球 T 細胞の一種である V γ 9 V δ 2 T 細胞は、ヒトやほ乳類に特異的に存在しており、感染防御に重要な役割を果たしていると考えられている。近年は、V γ 9 V δ 2 T 細胞が様々な腫瘍に対して強い細胞傷害活性を有することから、がん免疫療法への応用が注目されている。V γ 9 V δ 2 T 細胞の活性化には、腫瘍細胞に存在する膜貫通型タンパク質の1つであるブチロフィリン 3A1 の細胞内領域にリガンドが結合する必要がある。天然のブチロフィリン 3A1 リガンドとして (E)-4 ヒドロキシ-3-メチル-2-ブテニルニリン酸(1)が知られている(図 1)。しかしながら、1 を抗がん剤や抗感染剤として臨床応用していくにあたり、¹⁾ 血漿中でホスファターゼにより容易に加水分解を受ける、生理的条件下ではイオン型として存在するため膜透過性が低い、という問題点を克服する必要があった。本稿では、天然物である化合物 1 の化学構造を基盤とし、高い血漿中安定性と膜透過性を有する新規ホスホノアミダート型プロドラッグの開発について紹介する。¹⁾

著者らは化合物 1 のリン酸構造を、核酸プロドラッグにおいて有効であったホスホノアミダート構造²⁾に変換することとし、リン原子上に種々のアリールアルコールとグリシンエステルを導入した種々の新規ホスホノアミダート型

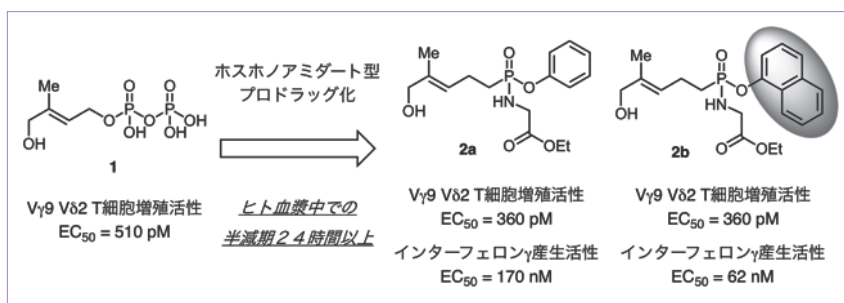


図 1 ホスホノアミダート型プロドラッグ

プロドラッグを合成した。これらの化合物の血漿中での安定性を検証した結果、ヒト血漿中においてホスホノアミダート型プロドラッグは、いずれも半減期 24 時間以上の高い代謝安定性を有することが明らかになった。次に、末梢血単核細胞を用いて V γ 9 V δ 2 T 細胞増殖活性を調べた。その結果、4 種のホスホノアミダート型プロドラッグが 1 (EC₅₀ = 510 pM) よりも高い増殖活性を示し、特に化合物 2a, b においては EC₅₀ = 360 pM を示した。そこで、新規ホスホノアミダート型プロドラッグの免疫応答の可能性を検証すべく、著者らは白血病細胞株である K562 細胞を用いた実験を行った。K562 細胞にプロドラッグを添加した後、V γ 9 V δ 2 T 細胞を加えて、サイトカイン産生の変化を観察した。その結果、いずれもインターフェロン γ 産生を活性化することが明らかとなり、化合物 2b が最も高い活性を示した (EC₅₀ = 62 nM)。プロドラッグの構造活性相関としては、リン原子上のアリールオキシ基としてナフチルオ

キシ基を有する誘導体 2b の方がフェノキシ基を有する誘導体 2a よりも高い活性を示した。これらの結果について著者らは、ナフチルオキシ誘導体 2b の方がフェノキシ誘導体 2a よりも脂溶性が高く、細胞膜透過性が高いことが要因の1つと考察している。また、グリシンエステル構造としてはエチルエステルが最適であった。

今回報告されたブチロフィリン 3A1 リガンドのホスホノアミダート誘導体は、リン酸エステルに対する新しいプロドラッグ戦略の1つとして有望であり、今後 *in vivo* での検討を行うことで臨床応用へつながることが大いに期待される。

- 1) Lentini N. A. *et al.*, *J. Med. Chem.*, 61, 8658-8669 (2018).
- 2) Mehellou Y. *et al.*, *ChemMedChem*, 4, 1779-1791 (2009).

(徳島大学大学院医歯薬学研究部助教)

キーワード

ホスホノアミダート, プロドラッグ, V γ 9 V δ 2 T 細胞, ブチロフィリン 3A1