

cis- アコニット酸をスペーサーとした酸解離型 ポリビニルアルコール - アントラサイクリン抗癌剤 結合体の合成と評価

金尾義治、田中哲郎、山本繁史、吉川智美

J. Drug Deliv. Sci. Technol., **23** (2), 143-149 (2013)

Preparation and properties of acid-cleavable poly(vinyl alcohol)-cis-aconityl-antitumor anthracycline conjugates

Yoshiharu Kaneo, Tetsuro Tanaka,
Shigechika Yamamoto, and Chiemi Kikkawa

ABSTRACT: Macromolecular conjugates of poly(vinyl alcohol) (PVA) and daunomycin (DNR) and doxorubicin (DOX), were synthesized. These conjugates were designed to be stable in the circulation and allow release of the drugs in the acidic conditions of the tumour cells or the extracellular fluid of some solid tumor tissues. Aconityl-daunorubicin (ADNR) or aconityl-doxorubicin (ADOX) was synthesized. The free γ -carboxylic group of ADNR or ADOX molecule was coupled to PVA via octamethylenediamine spacer, resulting the macromolecular conjugates of PVA-ADNR or PVA- ADOX, respectively. The acid-sensitive PVA-ADNR conjugate with the aconityl spacer exhibited a growth-inhibitory effect on the HL60 cell line whereas the conjugate with the succinyl spacer which was acid-insensitive showed no cytotoxic activity. PVA-ADOX also liberated DOX markedly under acidic conditions. PVA-ADOX inhibited the growth of Sarcoma 180 cells subcutaneously inoculated in mice. It was suggested that acid-sensitive PVA conjugates were suitable candidates for cancer treatment.

抄録 PVA に抗癌剤ダウノルビシンやドキソルビシンを共有結合させた高分子化医薬（高分子プロドラッグ）の合成を行った。これらの結合体は循環血液中では安定であるが、腫瘍組織の酸性領域では抗癌剤を放出するように設計されている。合成はまず、抗癌剤分子に pH 感受性スペーサーとして cis- アコニチル基を導入し、これとオクタメチレンジアミン基を導入した PVA とを結合した。得られたポリビニルアルコール - 抗癌剤結合体からの抗癌剤分子の遊離を調べたところ、中性・アルカリ性領域（pH 7.0 と pH 9.0）では認められず、酸性領域（pH 4.0）で著しく遊離することが明らかとなった。さらに、*in vitro* 制癌効果を調べたところ、PVA- 抗癌剤結合体は HL 60 細胞の増殖抑制効果を示し、リソソーム内低 pH での選択的な薬物放出が示唆された。また、本結合体は S180 担癌マウスにおいて良好な抗癌活性を示した。