

# 薬理活性の時空間制御を可能とする光分子構築法の開発

岡村 秀紀\*

## Development of Photo-construction Methodology for Spatiotemporal Control of Drug Activity

Hidenori OKAMURA\*

Photocontrol of drug activity represents a powerful strategy for both dissecting biological pathways and creating therapies with reduced adverse effects. While photo-caging using photocleavable protecting groups has served as a major platform in this field, its dependence on specific functional groups significantly narrows the range of compatible drug structures. This limitation highlights the need for fundamentally new photochemical concepts.

In this work, we establish a conceptually distinct method based on photo-induced construction of the active molecular framework. By applying a photo-induced cyclization reaction uniquely developed in our laboratory, we achieved a clear OFF-ON switch in the activity of an anticancer compound. These findings demonstrate the potential of photo-construction chemistry as a versatile tool for broadening the molecular space accessible to photocontrol.

### 1. 研究背景と目的

光によって誘起される化学反応は、有用化合物の効率的な合成手法としてだけでなく、分子機能を高い時空間分解能で制御する技術として注目されている。なかでも、光化学反応を利用した薬物活性の制御は、疾患部位を選択的に標的化することで副作用を低減できる薬物療法への応用が期待され、精力的に研究されている。これまで光薬物療法の代表的アプローチとして広く検討されてきたのは、光ケージド法である(図 1a)<sup>1</sup>。本手法では、薬物分子の官能基(例:OH, NH<sub>2</sub>, COOH)に光切断性保護基を導入し、その保護基の光化学的着脱によって、薬効の OFF から ON への切り替えが可能である。これまでに、神経伝達物質や抗がん剤などの低分子薬物に加え、DNA やタンパク質といった高分子生体分子でも光ケージド化できることが報告されている<sup>2-4</sup>。また、*o*-ニトロベンジル、クマリン、BODIPY、シアニン誘導体など多様な光切断性保護基が開発され<sup>5</sup>、近年では長波長光や多光子吸収に対応した光切断性保護基も登場し、生体深部への応用も現実味を帯びてきている。しかしながら、光ケージド法には本質的な制約もある。たとえば、(1)光保護基の導入部位が適切でない場合、薬効が完全に抑制されない可能性があること、(2)導入には特定の官能基が必要であり、適用可能な薬物構造が制限されることである。これらの課題を克服し、より多様な薬物に光制御を適用するには、光ケージド法を補完し得る新たな光化学的アプローチの開拓が不可欠である。

そこで本研究では、「光化学反応による分子骨格の構築」という新たな概念に基づく薬物活性制御法の開発に取り組んだ(図 1b)。薬物分子の骨格そのものを光によって構築することで、光照射前後での構造変化に伴う劇的な活性のスイッチングが可能となる。さらに、本手法は従来の光ケージド法では修飾が困難であった分子にも適用可能であり、光薬物療法に利用可能な薬物分子の適用範囲を大幅に広げることが可能になると期待した。

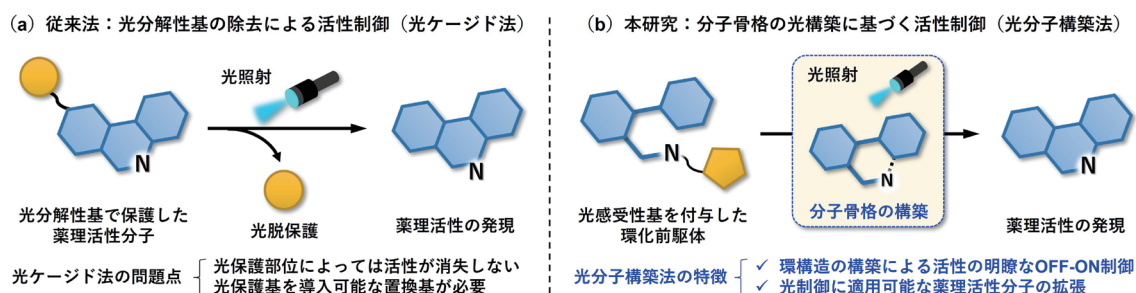


図 1 (a) 光切断性保護基の着脱の基づく光ケージド法, (b) 本研究：光分子構築法による薬物活性の制御。

2026年3月1日 受理

\* 豊田理研スカラー

岡山大学学術研究院医歯薬学域 (薬)

## 2. 実験方法・結果

申請者は最近、光保護基として汎用される *o*-ニトロベンジルを結合したオキシムエーテル構造に光を照射すると、想定外の N-O 結合の切断が進行することを見出した。この特異な反応性に着想を得て、光照射によってフェナントリジンをはじめとする含窒素芳香族化合物を与える分子内環化反応を開発した<sup>6</sup>。本光反応ではまず、*o*-ニトロベンジルオキシムエーテルへの光照射によって N-O 結合が均等開裂し、イミニルラジカルが生成する。このイミニルラジカルが分子内で芳香族ラジカル置換反応することによって含窒素芳香環を与える。本反応は、含水溶媒中で 405 nm の光を照射するだけで進行し、フェナントリジンをはじめとする種々の含窒素芳香環を良好な収率で与える(図 2)。さらに、本光反応が細胞内でも進行することも見出している。

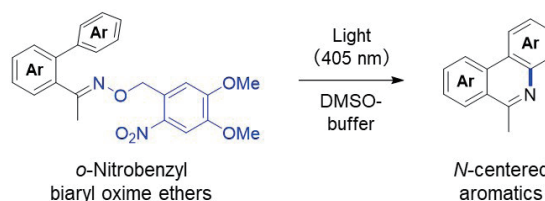


図 2 生理的条件下で進行する分子内光環化反応。

そこで本研究では、独自の光環化反応を潜在的な抗がん活性を持つフェナントリジン誘導体(Phen-X)に適用し、光分子構築に基づく活性制御を概念実証することとした(図 3)。まず、フッ素置換された Phen-F を与える光環化前駆体(Pre-Phen-F)を合成し、光環化反応を検証した。Pre-Phen-F の DMSO-バッファの混合溶液に 405 nm の LED 光を 30 分間照射し、反応溶液を HPLC で解析したところ、Pre-Phen-F のピークの消失と同時に、Phen-F に対応するピークの出現が確認された。反応収率を定量 HPLC によって解析したところ、Phen-F が 77% と良好な収率で生成していることを確認した。また、フッ素の代わりに H, OMe 基をもつ光環化前駆体(Pre-Phen-H, OMe)を合成し光反応を検討したところ、Pre-Phen-F と同様に、対応する環化体が良好な収率で得られることを見出した。次に、得られた環化体の抗がん活性を評価した。ヒト肝癌由来細胞である HepG2 細胞に Phen-F の DMEM 溶液(1% DMSO 含有)を添加し、2 日間培養後の細胞生存率を MTS アッセイにより評価した。その結果、濃度依存的な細胞生存率の減少が確認され、IC<sub>50</sub> 値は 0.4  $\mu$ M であった。同様にして Phen-H, OMe を評価したところ、Phen-F よりも IC<sub>50</sub> 値は低いものの、濃度依存的に細胞生存率を減少させることを確認した。そこで、最も小さい IC<sub>50</sub> 値を示した Phen-F について、光分子構築に基づく活性制御を試みた。Pre-Phen-F を添加した細胞を光照射有り/無しの条件に付したのち、2 日間培養後の細胞生存率を MTS アッセイにより評価した(図 4)。その結果、光照射をしなかった場合の IC<sub>50</sub> 値は 10  $\mu$ M 以上であったのに対し、光照射した場合の IC<sub>50</sub> 値は 0.8  $\mu$ M であった。以上のように、光環化反応を用いた光分子構築により、抗がん活性を光制御できることを見出した。

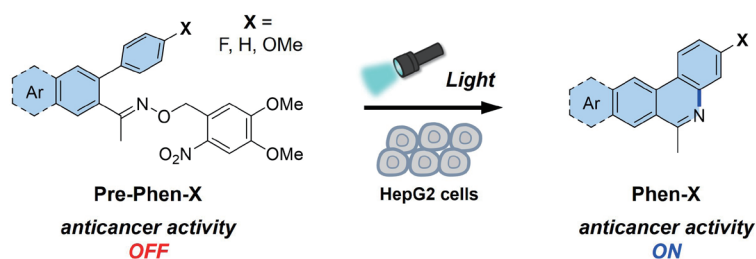


図 3 潜在的な抗がん活性を示すフェナントリジン誘導体の光分子構築。

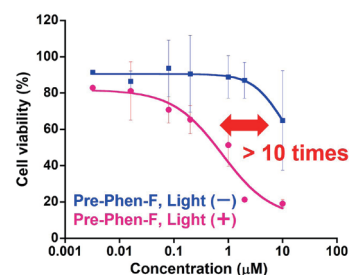


図 4 光分子構築による抗がん活性の制御。

## 3. 結論

本研究では、化合物の分子骨格の光構築にもとづく薬物活性制御法を新たに考案し、その概念実証に成功した。今後、本方法論を様々な分子構造に適用することにより、ケミカルバイオロジー研究さらには新しい創薬研究に貢献できると期待される。

## REFERENCES

- 1) G. C. Ellis-Davies, *Nat. Methods*, **4** (2007) 619-628.
- 2) R. Horbert, B. Pinchuk, P. Davies, D. Alessi and C. Peifer, *ACS Chem. Biol.*, **10** (2015) 2099-2107.
- 3) N. Umeda, H. Takahashi, M. Kamiya, T. Ueno, T. Komatsu, T. Terai, K. Hanaoka, T. Nagano and Y. Urano, *ACS Chem. Biol.*, **9** (2014) 2242-2246.
- 4) R. Hashimoto, M. Minoshima, S. Sakata, F. Ono, H. Ishii, Y. Watakabe, T. Nemoto, S. Yanaka, K. Kato and K. Kikuchi, *Chem. Sci.*, **13** (2022) 7462-7467.
- 5) P. Klan, T. Solomek, C. G. Bochet, A. Blanc, R. Givens, M. Rubina, V. Popik, A. Kostikov and J. Wirz, *Chem. Rev.*, **113** (2013) 119-191.
- 6) H. Okamura, M. Iida, Y. Kaneyama and F. Nagatsugi, *Org. Lett.*, **25** (2023) 466-470.