新規ポルフィリン誘導体の合成と性質

阪田 功、中島 進¹、竹村 健²東洋薄荷工業（株）、¹ 旭川医科大学手術部、² 北海道大学電子科学研究所

Synthesis and Properties of New Porphyrin Derivatives

Isao Sakata, Susumu Nakajima¹, Takeshi Takemura²

Toyo Hakka Kogyo Co., Ltd.,

¹Division of Surgical Operation, Asahikawa Medical College²Research Institute for Electronic Science, Hokkaido University

A series of alkyl ether based on Ga porphyrin bisaspartic acid are prepared. Relationship tumor tissue affinity with chemical structure of these Ga complexes have investigated by means of Rt. at HPLC, biodistribution on N₂-PLS method and HPLC analysis, and interaction with proteins (HSA, LDL, HDL, transferrin). The decyl ether (n=10)-bearing Ga complex is one of the most efficient sensitizers on tumor tissue affinity. The corresponding Mn analogue are also similar to Ga complex. Based on these results, we are synthesized porphyrin derivatives shown Scheme 1.

1. 緒言

ポルフィリン誘導体が医療用にと紹介されて以来、光線力学的治療法 [Photodynamic Therapy (PDT)] は最近富に盛んになってきた。

増感剤の純度向上や新規骨格を有するポルフィリン誘導体の合成研究者ならびにこれらを医療応用へと開発する臨床家が増えていることは喜ばしいことである。本誘導体の持つ腫瘍組織高親和性や何が起こるか想像つかない神秘性が、我々を含めた多くの研究者を虜にしているのであろう。我々はポルフィリンがなぜ癌に取り

込まれるのかを化学構造的立場から研究し、その結果を踏まえてより優れたポルフィリン誘導体を社会に提供することを目的として、10数年来より基礎研究に取り組んできた。そして数々の新しい知見を得たが、ここでもう一度振り返ってポルフィリン誘導体の合成の現状と将来について述べてみたい。

2. 現状

合成原料としてポルフィリン類を考える場合 Fig. 1 に示す4種の基本骨格を先ず思い浮べる必要がある。Fig. 1 の上段が正式化学構造式、

Fig. 1
Structure of Porphyrins and Related Compounds

下段がその特徴だけを捉えた略式構造式を示す。これらの詳細な説明は以前の本誌論文に記載しているのでここでは割愛する。これまで PDT 用の光増感剤として HPD、DHE 主成分の Photofrin II、TPPS、Zn-PCS₄、PH1126 などが合成提供されてきた。そして最近新たに、我々が開発した新規クロリン誘導体である ATX-S10 も含めて NPe 6、BPD、ALA が登場した。その略式構造式を Fig. 2 に示す。Photofrin II と TPPS は血色素と同じポルフィリン骨格を持ち最長波長吸収端が 630nm である。一方、Zn-PCS₄ は顔料であるフタロサイアニン骨格を持ち吸収端が 700nm、PH1126 や NPe 6 は葉緑素と同じクロリン骨格を持ち吸収端が 650nm である。他方、BPD と新規開

Fig. 2

発 ATX-S10 は合成出発原料として血色素由来のポルフィリンを用いているが合成途中でクロリ

ンに転換した誘導体で吸収端が 690nm と 670nm であり、また ALA はウロポルフィリンを経てプロトポルフィリンに生合成される前駆体であり面白い試みが進行している。

3. 過程

基本的なことを解決するために、我々は先ず最初に血色素由来のポルフィンおよび葉緑素由来のフォルビン（広義にはクロリン）誘導体あるいはそれらの金属錯体の合成を試みた。得られた誘導体を用いて担癌ハムスターおよび表面蛍光法に基づく N₂-PLS 分析法により腫瘍組織集積性の構造活性相関を検討した。その結果を Fig. 3 に示す。親油基を担持したポルフィンの場合と多数の親水基を担っているフォルビンの場合が高活性を示した。またこれらをそれぞれ金属錯体とした場合には、以上の結果とはすべて逆の関係を呈した。また二量体構造は一般的に良好であった。

Fig. 3 Relationship between sidechain of porphyrins and accumulation in tumor tissue

	Porphyrin	Phorbine	Metalloporphyrin	Metallophorbine
Hydrophilic (OH)	×	⊙	○	△
Hydrophobic (OAc)	⊙	×	△	○
Dimer	⊙	⊙	—	△

これらの結果から、親水基を多く担持した血色素由来のポルフィリンがより良好な腫瘍集積性を示すと示唆されたので、出発原料としてプロトポルフィリンジメチルエステルを用い側鎖炭素数の異なる Ga ポルフィリンアスパラギン酸誘導体を合成し (Scheme 1)、更に詳細な構

造活性相関を検討した。合成した11種のGa錯体を用いてHPLC分析による保持時間(Retention Time, Rt.)ならびにオクタノール-水系による分配係数を求め、腫瘍組織集積性との関係を簡便に類推できるようにした。ついで胆管癌移植ハムスターおよびColon 26移植CDF₁マウスを用いて表面蛍光法(N₂-PLS法)によるGa錯体の生体内分布を分析し、Fig. 4に示す結果を得た。側鎖炭素数(n)の増加に伴って腫瘍組織集積性も増加し、炭素数n=10で極大に達し以下減少した。一方、腫瘍組織集積性の目安となるアルブミン(HSA)との相互作用をGa錯体の可視吸収スペクトルより測定したところ、n=10で見掛けの平衡定数(K)が最も高く、先の生体内分布と同様の結果が見られた

Fig. 5 Tumor Tissue Concentration and Interaction with HSA of Ga Porphyrins

他方、生体内分布を蛍光法だけでなくアセトンパウダー法によってGa錯体の臓器抽出を行いHPLCにて更に確認したところやはり側鎖の炭素数n=10が最も多く集積し他の結果とも一致していた。その結果をFig. 5に示す。

また、Ga錯体と種々の血清リポタンパク質、すなわちHSA、LDL、HDL、トランスフェリン(TRF)との相互作用を吸収スペクトルにて検討したところ、やはり側鎖炭素数nの増加と共に親和性を増し、n=10で最大になっていることが判った。

Fig. 4 Biodistribution of Ga Porphyrins by N₂-PLS

(Fig. 6) なお、これらタンパク質のうちHDLに対するポルフィリンの平衡定数K値はnの数にかかわらずほとんど一定であった。したがって親水性の高いポルフィリン誘導体はHSAやLDLとの親和性に比べてHDLに良い親和性を示すと思われた。

Mnアナログ錯体も同様に11種合成し、HPLC分析によるRt.ならびに生体内分布、およびHSAとの相互作用を検討し、Ga錯体と比較した。Mn錯体においては側鎖炭素数n=12でより強い活性が認められたが、両者とも酷似していた。この事実は後に種々の誘導体を合成する上で非常に示唆に富んでいた。なお無金属アナログ体の場合には側鎖炭素数n=6が最良であった。

4. 将来

以上の知見を考えあわせて、新たな腫瘍組織集積性ポルフィリン誘導体の合成を進めた。そのルートをScheme 1に示す。今後これらの薬剤が癌の診断・治療に役立つ化合物の走りとなることを願う。

Fig. 6 Interaction with Ga Porphyrins in Different Proteins

Scheme 1