

---

**特集：生体の低酸素応答と疾患治療への応用**

---

## 低酸素標的薬剤のメディシナル・ブリコラージュと次世代医薬品ボロントレースドラッグの創生

堀 均<sup>1)</sup>, 宇都義浩<sup>1)</sup>, 中田栄司<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部ライフシステム部門,

<sup>2)</sup>現在所属：京都大学エネルギー理工学研究所エネルギー利用過程研究部門

(平成23年3月14日受付)

(平成23年3月18日受理)

### はじめに

今回の「生体の低酸素応答と疾患治療への応用」に関する特集として、われわれは「低酸素標的薬剤のメディシナル・ブリコラージュ (medicinal bricolage) と次世代医薬品ボロントレースドラッグの創生」について、最近の研究結果をまとめて紹介した。ここにその概要を、不遜にも、あの『解体新書』の翻訳で、オランダ語の先生と仰いでいた前野良沢先生を翻訳者から外し、翻訳の功績を独り占めした杉田玄白の良心の告白といった趣を秘めている『蘭東事始 (オランダ学が東の日本にやってきた当初の様子。一般的には『蘭学事始』といわれている)』ように述べ、新たな医学的議論を呼び起こし、忌憚のないご批判を仰ぎたいと思って、大胆にわれわれの考え方を述べてみた。

低酸素 (hypoxia; ハイポキシア, ヒポキシア) 環境下で生存するがん細胞 (低酸素がん細胞) の存在は、放射線腫瘍学では酸素効果として現象的に古くから知られていて、がん放射線治療における最大の基本的問題であった。最近、その低酸素条件下において誘導される転写因子である低酸素誘導因子 hypoxia inducible factor (HIF) が発見され、今までの現象を分子レベルでより深く理解することができるのではないかと期待も含めて、多くの研究者の関心呼び、一段とハイポキシア研究が盛んになってきた。われわれは、メディシナルケミストとして、この放射線腫瘍学の基本的問題に対して、低酸素細胞をターゲットとする低酸素標的薬剤の開発を進めてきた<sup>1)</sup>。この低酸素標的薬剤の代表的なものに低

酸素細胞放射線増感剤およびハイポキシク・サイトトキシシン (hypoxic cytotoxin) がある。これらのファーマコフォア記述子 (pharmacophore descriptor) は親電子性分子構造であることが必須であり、分子設計が容易である。また比較的分子量が低く、臨床試験に必要な大量合成も比較的容易なこと、さらに生体内での生理的酸素濃度については、特に細胞内に至っては、低酸素環境に近い状態になっていることから、ニトロ基やN-オキシド基に特化させれば、比較的容易に低酸素選択毒性を付与させることができるなど、多くのメディシナルケミストリー的利点がある。このような生体内環境を標的とした低酸素標的薬剤は、そのターゲット類似性から多重標的性や副作用が問題となっているシグナル伝達を制御する分子標的薬に比べて、ドラッグデザインし易い化合物群として認知されている。

今回、われわれが現在開発中の低酸素標的薬剤の中から代表的な三つの実例について、われわれが試みたメディシナル・ブリコラージュについて述べてみたい<sup>2-4)</sup>。ブリコラージュとは、「器用仕事」の意味で用い、エンジニアリングとは対照的なもので、「その場で手に入るものを寄せ集め、それらを部品として何が作れるか試行錯誤をしながら最終的に新しい物を作る」ことを意味する言葉で、フランスの文化人類学者クロード・レヴィ＝ストロースが、著書「野生の思考」の中で、このブリコラージュという言葉が近代社会にも適用されている普遍的な知のあり方と考え使用したことから広く知られるようになった。われわれは、メディシナルケミストリーにおいても、特に薬物分子設計において戦略的にも戦術的に

も、かなりプリコラージュ的な要素があると考え、メディシナル・プリコラージュと呼び、このようなドラッグデザインも一見非合理的にみえるが、実は真の“合理的医薬品設計”であるのではないかという、ウロボロスのパラダイムシフトで捉えている。では、三例について、メディシナルプリコラージュ（創薬の戦略・戦術）を“蘭東事始（そのアイデアの由来についての告白）”流に述べる。

### 多機能性低酸素細胞放射線増感剤

低酸素細胞放射線増感剤は、低酸素環境下・還元的環境下で活性化することが必須機能であり、還元的活性化能すなわち親電子性の高い（最も高い親電子性分子は酸素分子であるが）ニトロイミダゾール誘導體、特に2-ニトロイミダゾール誘導體が分子設計されてきた。われわれは、これら増感剤の低酸素腫瘍に対する選択性を増強させたハイブリッド放射線増感剤の分子設計を提案した。分子設計としては、低酸素ファルマコフォア記述子として、われわれが開発した抗血管新生・転移抑制・免疫賦活作用を有し、多くの動物実験により臨床応用に最も近い低酸素細胞放射線増感剤である TX-1877<sup>5)</sup>を選んだ（図1）。TX-1877の分子軌道法を駆使したモレキュラーモデリングを基盤としたメディシナルケミストリーの分子設計の結果（詳しくはそれぞれの引用論文をご覧ください）、がんの血管新生阻害能を付加したマイケルアクセプター装着 TX-2036<sup>6)</sup>（図1）、がんの異常な解糖系代謝亢進を利用した糖修飾 TX-2244<sup>7)</sup>（図1）を見出した。開発当初は、まだ、がんはがん細胞のみをターゲットにすればよく、Hanahan と Weinburg<sup>8)</sup>が述べているように、がんはがん細胞からなる reductionist view が優勢で、がんの周辺部(tumor microenvironment と一般的には呼ばれている) まで含めたがん環境を考え

る heterotypic view 的状况からは程遠かった。そのため、このようなわれわれの血管新生阻害活性や、特に著者の一人である宇都義浩が中心に進めた糖代謝基質を装着するメディシナル・プリコラージュは、無意味であるとか、逆に癌の増殖を活性化させるものであるとか、学会発表や論文投稿時での peer review で散々叩かれたことを思い出すにつけ、今日のそのような tumor microenvironment を指向した分子標的薬の隆盛や研究活動には、隔世の感がある。

これらの多機能性低酸素細胞放射線増感剤は、大変切れのよい *in vitro* 活性を示し、大量合成も容易であることから、更なるメディシナル・プリコラージュを行いながら、臨床応用の実現に向けてトランスレーショナルリサーチそのものであるメディシナルケミストリーを進めて行くつもりである。このような古典的放射線増感剤と分子標的薬剤のハイブリット化によるメディシナル・プリコラージュ的創薬の戦略・戦術は、次世代型低酸素細胞放射線増感剤の創生は元より、今後の低分子薬剤の創薬にも何らかのお役に立てるものと思っている。

### 低酸素指向性 TPZ-ハイブリッド型 IDO 阻害剤

低酸素標的薬剤としては、前述のニトロイミダゾール系や2-ニトロイミダゾール系低酸素細胞放射線増感剤以外に、さらに生体内還元的活性化能をもつ、親電子性物質であるハイポキシック・サイトトキシンが開発された。特に、チラパザミン (tirapazamine, TPZ)（図2）はその中でも第3相臨床試験まで進んだ期待される薬剤として広く知られている<sup>9)</sup>。われわれも独自の戦略で、より強い低酸素選択毒性をもつ化合物を探索し、新規ハイポキシック・サイトトキシン TX-402<sup>11)</sup>（結果的には TPZ と TX-402はバイオスターの関係であった）（図2）を分子設計した。最近、TX-402は HIF-1シグナル経路阻

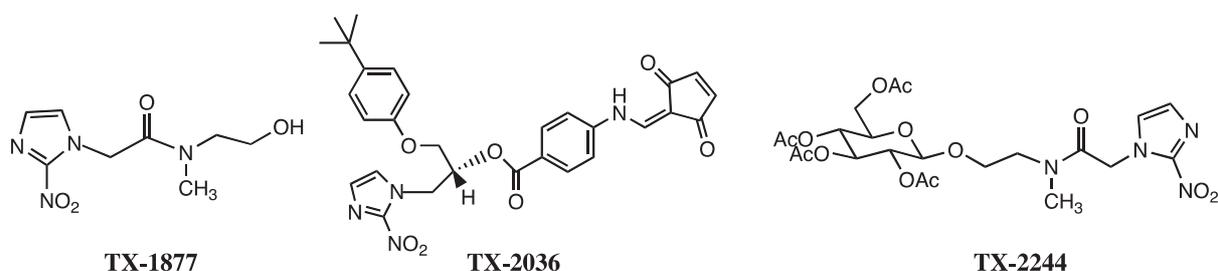


図1 多機能性低酸素細胞放射線増感剤

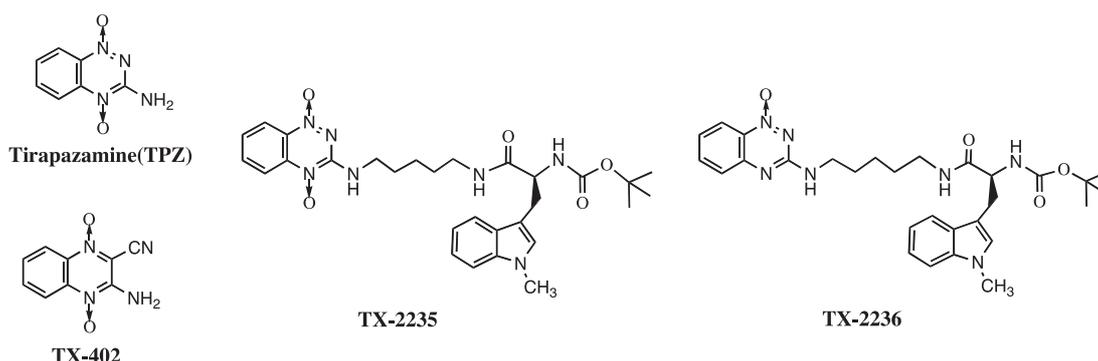


図2 低酸素指向性 TPZ-ハイブリッド型 IDO 阻害剤

害活性を持つことも明らかにしており、大変期待しているハイポキシック・サイトトキシンである。特に TPZ についての研究は、誘導体化して体内動態を向上させ、その副作用を軽減させることなど、臨床に近いメディスナルケミストリー的研究が多く、大変重要ではあるが、余りにも近視眼的・微視的に見えた。われわれは、ハイポキシック・サイトトキシンの低酸素標的薬剤としての可能性を検討する意味で、低酸素環境に陥る免疫不全に注目した。そして注目した分子標的が、がんの免疫抑制発現に深く係ることが見いだされつつあった点で非常に興味深い酸素添加酵素インドールアミン2, 3-ジオキシゲナーゼ (IDO) であった。既にわれわれはマクロファージ活性化因子である血清糖タンパク質糖鎖修飾体である GcMAF の基礎研究<sup>10)</sup>を進めていたこともあり、IDO が本当にがん免疫不全に関わっていたとしたら、無視するわけにはいかなかった。実験的には IDO 阻害剤としては 1-メチルトリプトファンが知られていた。そこでまず、われわれは TPZ と 1-メチルトリプトファンのハイブリッド化を試みた。それが低酸素選択的 IDO 阻害剤 TX-2235 および TX-2236 (図2) を含む一連の新規低酸素指向性 TPZ-ハイブリッド型 IDO 阻害剤であった<sup>11, 12)</sup>。

また、別に、これらの化合物の *in vitro* 及び *in vivo* 抗腫瘍効果や血管新生阻害活性も報告した。われわれは以上の知見を踏まえて、新規免疫不全治療剤への開発を今後進めて行こうと思っている。これらの放射線生物学的研究は、宇都義浩を中心に徳島大学医学部放射線科および保健学科の前澤博教授や富永正英先生らとの共同研究により進めたことを感謝したい。追記として、これらの分子群の創製は、低酸素環境を指向するわれわれの低酸素標的薬剤のライブラリー構築にも役立っていることを述べてこの項を終わりたい。

### 新規ホウ素中性子捕捉療法剤

ホウ素中性子捕捉療法 (boron neutron capture therapy, BNCT) は、難治性の悪性脳腫瘍や悪性黒色腫に対する最先端のがん治療法として、日本では日本原子力研究所と京都大学原子炉実験所が中心になって実用化が進められている先進的放射線癌治療法である (図3)<sup>13)</sup>。ホウ素をがん細胞に選択的に集積できれば、図3に示したように、飛距離も短く、発生するエネルギーも莫大であり (Dr. Shoko Nioka (Pennsylvania Univ. USA) は “It’s a molecular beacon ! (正に分子灯台!)” と比喩した)、理想的な癌治療法である。しかし化学療法剤や分子標的薬など化学物質である薬剤と同様に、ホウ素またはホウ素化合物にとっても同じ問題があった。すなわち、どのようにがん細胞に集積させるかである。臨床用ホウ素キャリア (<sup>10</sup>B 剤) としては、ボロカプテイト (sodium borocaptate, BSH) と L-p-ボロノフェニルアラニン (L-p-bo-

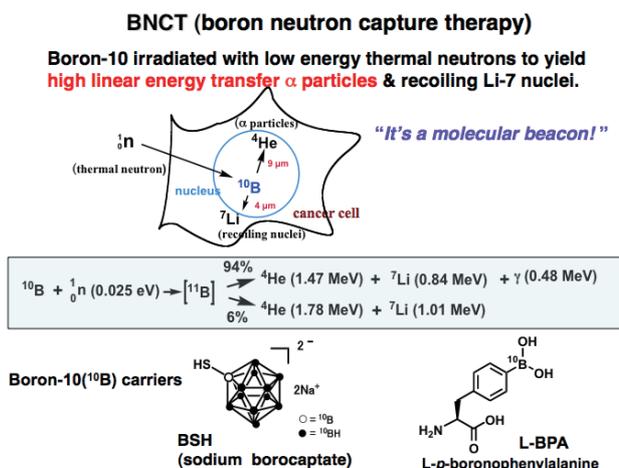


図3 ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の概略とホウ素キャリア BSH と L-BPA

ronophenylalanine, L-BPA) の二剤が単独または併用で使用されていた。これら二つの薬剤は薬物動態学的には理想的なものではなく、最近では、特に日本のホウ素化学者の努力で(その日本人の研究力が鈴木章先生、根岸英一先生の2010年度ノーベル化学賞受賞にも繋がったと思うと、感慨深い)、多くの誘導体が開発されている。われわれは、2000年に入ったある時、国際癌治療増感研究協会での学兄であり、TPZの共同研究をしていた京大原子炉実験所小野公二研究室の増永慎一郎先生から『低酸素指向性の BSH がつくれないかなあ?』という、いつものウイットのある軽い、ある面大変インパクトのある嬉しい「お誘い」に乗り、研究をスタートさせた。当時は増永先生のこのお誘いが現在われわれが精力的に研究を進めている未来の薬剤ボロントレースドラッグのアイデアに繋がるとは思っても見なかった。本当に有り難いお誘いであり、今から思えば大変なターニングポイントであった。

当時、われわれの講座の助教授だった永澤秀子博士(現在 岐阜薬科大学教授)が中心になって、増永先生との共同研究を精力的に進めた。この水溶性でがん集積性の低いという薬物動態学的な問題も同時に解決できるメディシナルケミストリーの戦術として、既に実績を積んでいたハイブリッド薬剤の分子設計戦略(※この戦略により放射線および抗がん剤抵抗性がん低酸素細胞にも攻撃が可能となった)を BSH 誘導体の分子設計に応用した。さまざまな誘導体を合成し、それらのがん集積性を試験した結果、新規低酸素指向性ホウ素中性子捕捉療法剤として、2-ニトロイミダゾールとのハイブリッド薬剤 TX-2060<sup>14)</sup> および、ハイポキシック・サイトトキシン TX-402とのハイブリッド薬剤 TX-2100<sup>15)</sup> の開発に成功した(図4)。

## ボロントレースドラッグと中性子力学療法

前述したように、BNCTの研究が学会発表や論文発表が一段落した2008年頃、現在われわれが次世代医薬品として提唱しているボロントレースドラッグのアイデアが浮かんだ。それは著者の一人である堀 均が、また増永慎一郎先生にホウ素の体内動態の即発ガンマ線分析について伺ったときの、彼から出た次の一言からであった、『ホウ素の体内動態分析って簡単ですよ。サンプルを試料台に載せるだけで測定できちゃうよ』と。『簡単ですよ』という言葉は、細かい研究を厭わない彼のいつものスタンスではあったが、その時は違った。私の頭に響いたのでした。『もし、全てのくすりにホウ素元素が入っていたなら、どんな状態でも、何時でも、どこでも、非侵襲的にトレースできるのではないだろうか!』と現実になった世界を想像して昂奮した。以下、ボロントレースドラッグの創生、更に続いて考案された化学的相互作用(電子移動による化学的ダイナミクス)を超える破壊力をもつ中性子力学療法(neutron dynamic therapy, NDT) 薬剤について、その概要をメディシナルケミストリーの視点から議論したい。なお、以下の実験は、京都大学原子炉実験所粒子線腫瘍学研究センターの小野公二教授および研究室の方をはじめ、高橋千太郎教授、大阪府立大学の切畑光統教授との京都大学原子炉実験所共同研究として実施されたものである。ボロントレースドラッグの概念図を図5に模式的に示した。ボロントレースドラッグ全体は、ある薬理活性物質としての機能を有する。そこに中性子捕捉能をもつホウ素同位体 B-10(天然の場合の存在比は約19.6%で、濃縮されるなら100%まで上げられる)をトレーサーとして、そのスキュフォールド(非ファルマコフォアディスクリプター部分・骨格)に埋め込み、表面にある薬理活性発現のためのファルマコフォア記述子で構築してある。これが、原子炉ま

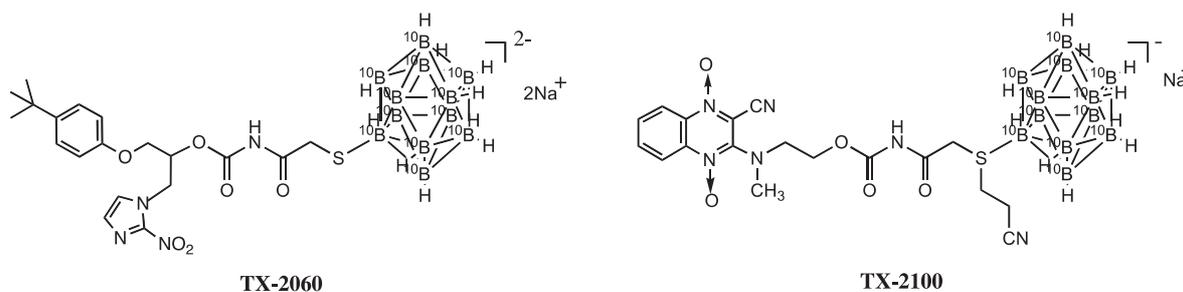


図4 新規低酸素指向性ホウ素中性子捕捉療法剤 TX-2060と TX-2100

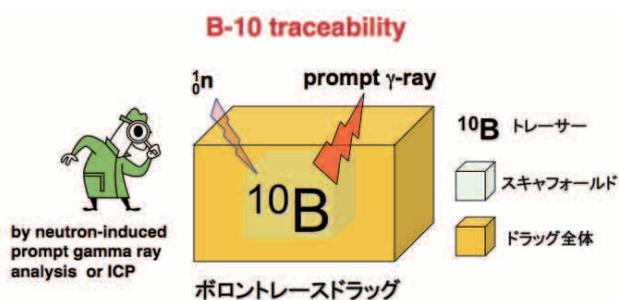


図5 ボロントレースドラッグの概念図

たは加速器, PET用加速器(将来可能になる)により中性子照射されると, ホウ素 B-10原子核が中性子を捕獲することで極短時間 ( $10^{-14}$ s) ガンマ線(即発 $\gamma$ 線)を放出する。このエネルギーを即発 $\gamma$ 線分析装置にて検知することにより, 薬物内のホウ素の分析(B-10 traceability), すなわち薬物自体の分析ができる。これにより, 薬物が分解するまで, いつでもどこでも生体サンプル内の薬物濃度を測定することができることになる。中性子源が利用できない場合は, 誘導結合プラズマ(Inductively coupled plasma, ICP)分析で行うことが可能である。

このようなボロントレースドラッグが現実化した世界は, いったいどのような世界であるだろうか, と Fiction in Science (science-based fiction) 的に想像してみた。すなわち「ボロントレースドラッグのある世界」は, 1) 中性子捕捉能をもつホウ素同位体 B-10が全ての医薬品に埋め込まれているので, 分子追跡性が格段に容易になる。その結果, テーラーメイド対応医薬品やロングテールドラッグ(シグナリング経路の主要なハブ・シグナルに作用せず, よりロングテール部分である幾つかの枝葉シグナルを作用させ, ハブ・シグナルに作用させた時以上の効果を出す薬剤を意味する) など同時多種類薬剤の開発が加速できる。2) 薬剤分子へのホウ素原子導入は僅少な“電子の軌道”変化をもたらし, より“電子多様性”ケミカルライブラリーがつくれ, 医薬品開発が加速される。3) *in vitro* 細胞実験や *in vivo* 動物実験において測定するときに初めてサンプルのみが中性子源のあるエリアに移動すればよく, 操作的にも法的にも煩雑な RI 施設での *in vitro* 細胞実験や *in vivo* 動物実験あるいは RI 標識化合物の合成での規制から解放され, より21世紀に即したモバイルでクリーンな医薬品研究開発ができる。特に臨床実験において使用される RI 標識医薬品・診断薬によるボランティアや患者の生体影響を軽減させ,

より世代継承させなくすることが可能となる。4) 炭素の代わりにホウ素を用いること, それに付随して隣接した元素も窒素になることが期待できるため(後述する実例を参照), 地球温暖化の要因となっている炭素をなるべく放出しない, 低炭素グリーン社会を実現できる。5) 最後に, これは安定同位元素の特徴であるが, ボロントレースドラッグは必要な時だけ機能を発揮する, まさに“オネットム *honnête homme* ドラッグ”であり, RI 標識医薬品・診断薬のように短半減期のため, おろそかにされやすい患者の都合を優先することができ, より患者の負担(時間的に金銭的にも)を軽減できる。

以上のような特徴が考えられるボロントレースドラッグについて, まず具体的なドラッグデザインについて述べたい。すなわち, ボロントレースドラッグであるフェノール性 BODIPY 含有抗酸化薬剤について, そのデザインを検討した(図6)。ボロントレースドラッグ BODIPY 誘導体の分子設計・合成は, 蛍光プローブの研究者であった著者の一人, 中田栄司が中心になって進めた。

分子設計・合成した化合物は, フェノール部分と BODIPY 部分を直列に縮合させた化合物 UTX-42, 43, 44(図6)で, それらの DPPH および過酸化脂質反応に対する抗酸化活性は, それらの BODIPY 内に含有するホウ素原子の存在に影響せず, むしろ高い抗酸化活性を示した<sup>16)</sup>。

この結果を踏まえ, 所期の目的であるボロントレースドラッグとしてのトレーサビリティ機能を薬物動態実験により検討する予定である。この研究中, 中田氏がアミロイドベータ会合体と反応する酸素原子に配位した  $\text{BF}_2$  を含有するアミノクルクミノイドの文献をもって掘のところに見えられ, 堀はその文献から, ボロントレースド

### Design of phenolic BODIPY-containing antioxidants

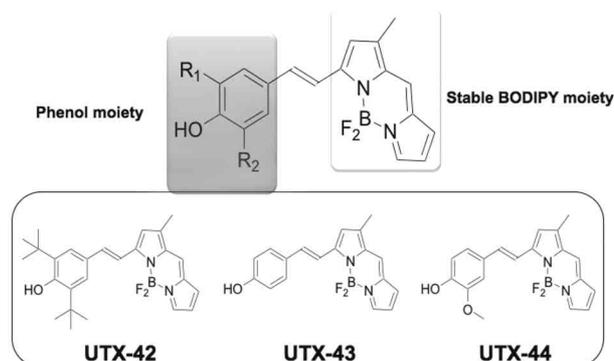


図6 フェノール性 BODIPY 含有抗酸化物質のデザイン

ラッグにより, 光力学療法 (photodynamic therapy, PDT) に類似した, 中性子力学療法 (neutron dynamic therapy, NDT) が可能ではないかというアイデアが閃いた (図 7)。がん細胞をターゲットとするのが BNCT 薬剤であるのに対し, NDT のターゲットは細胞に留まらず, オルガネラ, 高分子のタンパク質, その会合体, DNA あるいは RNA, 糖質, 脂質などから, さらに低分子まで, ありとあらゆる生体成分に対してどのような状態のものでも対象とできる。

つまりボロントレースドラッグを用いる NDT により, B-10 の核反応のお陰で光とか熱とかでは得られない, 全く今までに産生不可能な莫大な物理エネルギーを発する薬剤による治療法が現実のものとなれば, 今まで電子移動のみから発生する化学反応エネルギーに頼っていた薬剤を, 物理エネルギーも発生できる新しい薬剤に豹変させることができるかもしれないという予感がした。既に中性子照射によるボロントレースドラッグを用いる NDT の可能性についての予備実験を行い, 期待できる結果を得ており, 近々論文および学会報告する予定である。

#### Boron tracedrug for Neutron Dynamic Therapy (NDT)

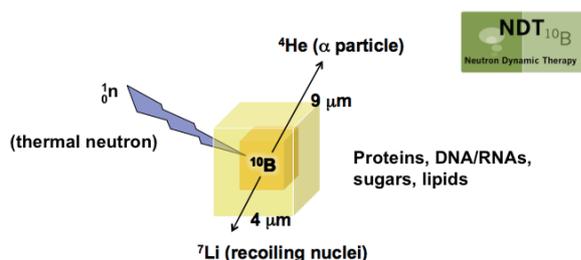


図 7 ボロントレースドラッグを利用した中性子力学療法 (NDT) の概念図

#### まとめ

ここに, われわれが行っている低酸素標的薬剤のメディシナル・ブリコラージュについて, さらに, その仕事を通して閃いたアイデアである次世代医薬品ボロントレースドラッグの創生についても“蘭東事始”流にその経緯を具体的な言葉も交えて述べさせて頂いた。われわれは, 今後の展望として今後益々低酸素下や生理的酸素濃度下の *in vitro* 実験が増えること, また今回ご紹介した低酸素標的薬剤の特性が一般薬剤にも導入される時代が相当早く来るように思う。最後に, 今回ご紹介したわれわ

れの提唱するボロントレースドラッグや中性子力学療法および治療薬の開発を, この機会を大切に, 徳島医学会の先生方との共同研究により, さらに次世代の医薬品の《かたち》にしたいと思っていますので, どうぞご支援を賜りたいと願って, この論文を終わりたいと思う。

#### 文 献

- 1) Nagasawa, H., Uto, Y., Kirk, K. L., Hori, H.: Design of hypoxia-targeting drugs as new cancer chemotherapeutics. *Biol. Pharm. Bull.* **29**: 2335-42, 2006.
- 2) Hori, H., Uto, Y., Nakata, E.: Medicinal electronomics bricolage design of hypoxia-targeting antineoplastic drugs and invention of boron tracedrugs as innovative future-architectural drugs. *Anticancer Res.*, **30**: 3233-3242, 2010.
- 3) 堀均, 宇都義浩, 中田栄司: メディシナル・ブリコラージュ: ハイポキシアを標的とした制がん剤の分子設計. *癌の臨床*, **55**: 865-873, 2009.
- 4) 宇都義浩, 中田栄司, 永澤秀子, 堀均: ハイポキシアを標的とした抗癌剤. *実験医学*, **27(2)** 増刊: 177-183, 2009.
- 5) Kasai, S., Nagasawa, H., Kuwasaka, H., Oshodani, T., *et al.*: TX-1877: design, synthesis, and biological activities as a BRM-functional hypoxic cell radiosensitizer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **42**: 799-802, 1998.
- 6) Uto, Y., Nagasawa, H., Jin, C.-Z., Nakayama, S., *et al.*: Design of antiangiogenic hypoxic cell radiosensitizers: 2-nitroimidazoles containing a 2-aminomethylene-4-cyclopentene-1, 3-dione moiety. *Bioorg. Med. Chem.* **16**: 6042-6053, 2008.
- 7) Nakae, T., Uto, Y., Tanaka, M., Shibata, H., *et al.*: Design, synthesis, and radiosensitizing activities of sugar-hybrid hypoxic cell radiosensitizers. *Bioorg. Med. Chem.* **16**: 675-682, 2008.
- 8) Hanahan, D., Weinberg, R. A.: The hallmarks of cancer. *Cell* **100**: 57-70, 2000.
- 9) Brown, J. M.: The hypoxic cell: a target for selective cancer therapy-eighteenth Bruce F. Cain Memorial Award lecture. *Cancer Res.* **59**: 5863-5870, 1999.
- 10) Nagasawa, H., Uto, Y., Sasaki, H., Okamura, N., *et al.*:

- Gc protein (vitamin D-binding protein) : Gc genotyping and GcMAF precursor activity. *Anticancer Res.* 25 : 3689-3696, 2005.
- 11) Nakashima, H., Uto, Y., Nakata, E., Nagasawa, H., *et al.* : Synthesis and biological activity of 1-methyl-tryptophan-tirapazamine hybrids as hypoxia-targeting indoleamine 2, 3-dioxygenase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 16 : 8661-8669, 2008.
- 12) Nakashima, H., Ikkyu, K., Nakashima, K., Sano, K., *et al.* : Design of novel hypoxia-targeting IDO hybrid inhibitors conjugated with an unsubstituted L-TRP as an IDO affinity moiety. *Adv. Exp. Med. Biol.* 662 : 315-321, 2010.
- 13) Barth, R. F., Coderre, J. A., Vicente, M. G., Blue, T. E. : Boron neutron capture therapy of cancer : current status and future prospects. *Clin. Cancer Res.* 11 : 3987-4002, 2005.
- 14) Masunaga, S., Nagasawa, H., Hiraoka, M., Sakurai, Y., *et al.* : Applicability of the 2-nitroimidazole-sodium borocaptate-<sup>10</sup>B conjugate, TX-2060, as a <sup>10</sup>B-carrier in boron neutron capture therapy. *Anticancer Res.* 24 : 2975-2983, 2004.
- 15) Masunaga, S., Nagasawa, H., Gotoh, K., Sakurai, Y., *et al.* : Evaluation of hypoxia-specific cytotoxic bioreductive agent-sodium borocaptate-<sup>10</sup>B conjugates as <sup>10</sup>B-carriers in boron neutron capture therapy. *Radiat. Med.* 24 : 98-107, 2006.
- 16) Nakata, E., Koizumi, M., Yamashita, Y., Uto, Y., *et al.* : Boron tracedrug : design, synthesis and pharmacological activity of phenolic BODIPY-containing antioxidants as traceable next generation drug model. *Adv. Exp. Med. Biol.*, (*in press*, 2011.)

## *Medicinal bricolage design of hypoxia-targeting drugs and invention of boron trace-drugs as next-generation universal drugs*

*Hitoshi Hori<sup>1)</sup>, Yoshihiro Uto<sup>1)</sup>, and Eiji Nakata<sup>1,2)</sup>*

<sup>1)</sup>*Department of Life System, Institute of Technology and Science, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Present address : Institute of Advanced Energy, Kyoto University, Kyoto, Japan*

### SUMMARY

Hypoxia is now considered a fundamentally important characteristic of the tumor microenvironment. A discovery of the hypoxia inducible factor (HIF) has led to a rapidly increasing understanding of the molecular mechanisms involved in tumor hypoxia. This in turn has led to the current extensive interest in the signal molecules related to tumor hypoxia as potential molecular targets for cancer therapeutics. In this paper we give a medicinal *bricolage* overview of recent advances in hypoxia-targeting drugs research. These hypoxia-targeting drugs include antiangiogenic- and sugar-hybrid-hypoxic cell radiosensitizers and hypoxic cytotoxins, hypoxia-targeting boron neutron capture therapy (BNCT) drugs. The evaluation of ADME-tox and pharmacokinetic properties of drugs are extremely important and essential in their discovery process and their lifetime. Traditionally, as well known traceable drugs, their radiolabeled compounds have been studied for their purposes. However, there are some inherent problems such as their half-life and regulation of experimental facilities. For the purpose of overcoming these problems and creating drugs with functions required for systems biology or emerging physiology, we designed, as a traceable next-generation drug model, wholly innovative drugs named “boron tracedrug,” their architecture of which were embedded boron atom in their scaffold or skeleton. These boron tracedrugs could be detected whenever and wherever you need to access in their lifetime. We called them “*honnête homme*” drugs. Also utilizing this specific property of boron tracedrugs, we suggested the neutron dynamic therapy (NDT).

Key words : hypoxia-targeting antitumor drug, hypoxic cell radiosensitizer, hypoxic cytotoxin, boron tracedrug, neutron dynamic therapy