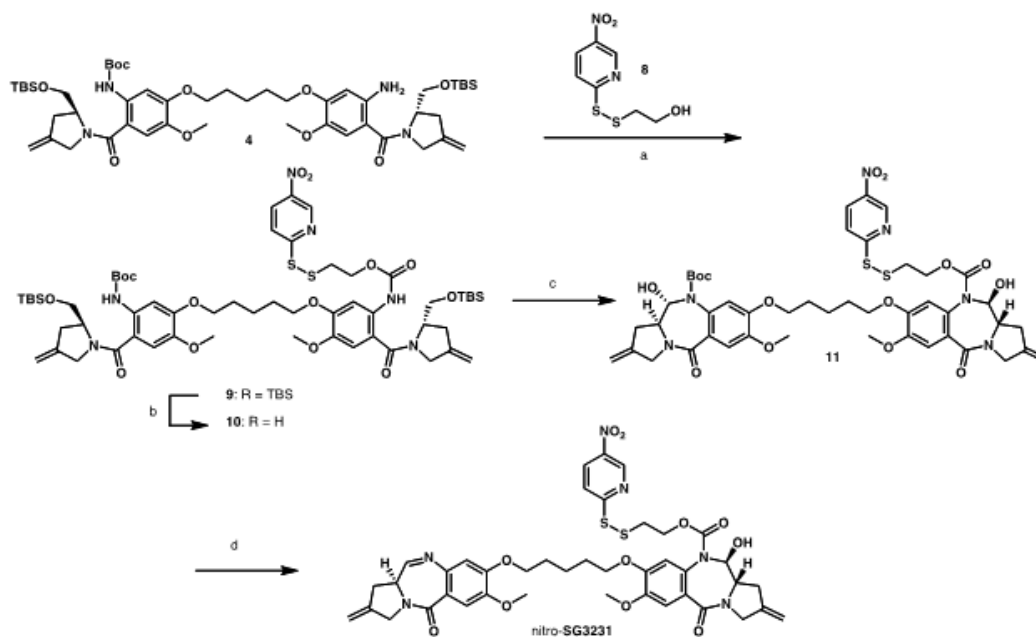


Q. P33 リンカーの構造のどの部分が血漿中で不安定なのか？

A. 私の英文の読み間違いで6時間の結果で不安定なのではなく、安定性に関して6時間までの結果しか論文中では示されていない、ということでした。すみません……。ただ6時間までの結果しかない、というのも不自然な感じはするので何かしらネガティブな結果が出てしまっている、という可能性はあるのかもしれない。

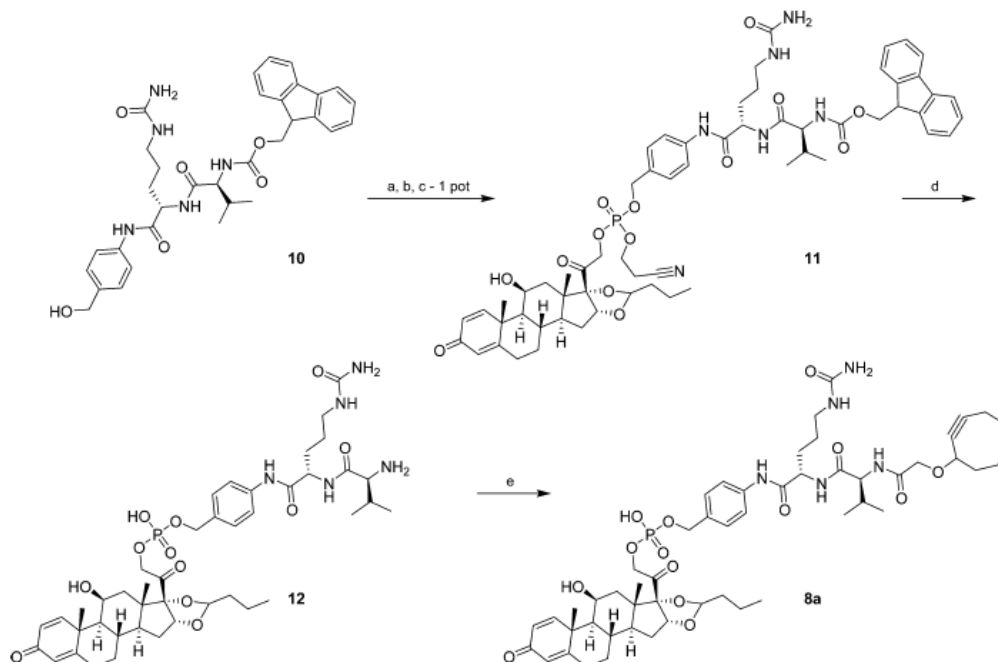
Q. P17、P33 のような自壊性のリンカーはどのように合成するのか？

A. P17については下図のようなスキームで合成しています。ピリジンスルフェニル基を導入することでCys側鎖のチオールと反応しジスルフィドを形成することができます。



P33 のリン酸を含むリンカーは下図のように合成しています。市販されている **10** からホスホロジアミダイトを用いて亜リン酸とし、その後テトラゾールによって亜リン酸を活性化し、薬物部位であるブデソニドによる攻撃を可能にしています。

Scheme 1. Synthesis of Budesonide Phosphate Cathepsin B Cleavable Linker Molecule 8a



Bioconjugate Chem., **2016**, *27*, 2081-2088

Q. ジスルフィド含有リンカーに問題点はあるのか？

A. 目立った問題点はないように思いますが、強いて言えば、Appendix の図に載っているように結合させる薬物によっては生体内で異なる代謝を受けることによって ADC の挙動が変化する可能性はあり、組み合わせる薬物に関しては考慮が必要かもしれません。

Q. P19 の例において、[Pd(COD)Cl₂]がグルタチオンによって失活しないのか？

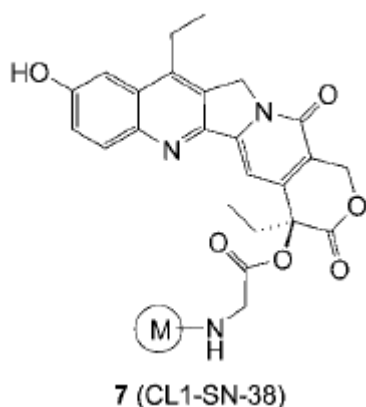
A. 失活する分も考慮してなのか実験において Pd 錯体は 10 当量用いられており、また 24 時間ごとに同じ量の Pd 錯体を再度投与しています。

Q. P17、P30 のような例で発生する副産物の毒性は問題ないのか？

A. 元論文をザッとさらった感じでは特に副産物による毒性の問題に関して特に言及されていませんでした。元々のコンセプトとして細胞傷害を起こそうとしているものであり、選択性に関しては抗体によって保障されているものと考えれば、標的細胞周辺でおこる毒性に関しては問題ないのかもしれない。

Q. *p*-アミノベンジル部位がリンカーによく用いられる理由は？直接エステル結合でつないではいけないのか？

A. 下図のような直接エステル結合でつないだリンカーもテストされていましたが、PBS(pH 7.4)中や血漿中では不安定でした。その一方で *p*-アミノベンジル構造をもつリンカーは安定であり、筆者らは疎水性もしくは立体障害が安定性に寄与する可能性があることを述べています。



J. Med. Chem., 2008, 51, 6916-6926

Q. Non-cleavable linker をもつ ADC はどうやって活性を発現するのか？

A. 非切断性のリンカーは細胞内にエンドサイトーシスで取り込まれた後、リソソームの消化により分解され薬物の放出を起こします。ただし、リソソームによる消化ではアミノ酸などが結合していることにより、細胞膜の透過性が十分ではなく、周辺のがん細胞にも傷害性を発揮することができない可能性があり、がんを根治するには不向きな場合があります。

Q. P26 の例において酸性アミノ酸を導入することでマウス特有のエステラーゼ Ces1C に対して安定になるのはなぜか？

A. 元論文において明確な理由は述べられていませんでしたが、塩基性のアミノ酸の Lys を導入すると元々の Val-Cit リンカーよりも安定性が劣ってしまうことから、塩基性の側鎖が Ces1C と何らかの相互作用を起こすのではないかと示唆しています。