

がん代謝物との反応を基盤とするプロドラッグ法

(東工大物質理工¹・理研 開拓研究本部 田中生体研²・カザン大 A.ブトレーロフ研 生体研³) ○寺島 一輝¹・Ambara R. Pradipta¹・田中 克典^{1,2,3}

Prodrug activation based on the reaction with cancer metabolites (¹*School of Materials and Chemical Technology, Tokyo Institute of Technology*, ²*Biofunctional Synthetic Chemistry Laboratory, Cluster for Pioneering Research, RIKEN*, ³*Biofunctional Chemistry Laboratory, Alexander Butlerov Institute of Chemistry, Kazan Federal University*) ○Kazuki Terashima,¹ Ambara R. Pradipta,¹ Katsunori Tanaka^{1,2,3}

Adverse drug reactions (ADRs) are inevitable risk factors associated with anticancer chemotherapy leading to toxic side effects and low efficacy. Prodrug therapy provides an alternative approach using a less cytotoxic form of anticancer drugs. We recently discovered 1,3-dipolar cycloaddition between aryl azide and acrolein to give α -diazocarbonyl derivative. The reaction proceeds with high reactivity and selectivity even under physiological conditions. We have successfully utilized the reaction as a simple and robust method for detecting and visualizing acrolein that highly generated by cancer tissues. Herein, we set out to utilize a bioorthogonal prodrug activation reaction based on this *in vivo* 1,3-dipolar cycloaddition with endogenous acrolein.

Keywords : *Acrolein; 1,3-Dipolar Cycloaddition; Aryl azide; Cancer therapy; Prodrug*

これまでに我々は、がん細胞においてアクロレインが特異的に大量発現していることを発見した。さらに細谷らによって開発されたイソプロピル基を導入したフェニルアジド分子を用いることにより、細胞から産生されるアクロレイン分子を選択的に捕捉できることを見出した。このフェニルアジド分子に蛍光基を結合させることで、乳がんの温存手術中にがんを 1 分で高選択的に診断する汎用的技術を世界に先駆けて実現した。そこで本研究では、(1) どのようながん細胞でもアクロレインが過剰に発現していること、さらに (2) がん細胞内でフェニルアジドとアクロレイン分子が選択的に反応することを巧みに利用して、細胞内、さらには動物内のがん組織内でアクロレインと反応した際に抗がん活性分子を放出するプロドラッグ法を新たに考案した。

アクロレインと反応することによって効率的に薬剤を放出する”self-immolation”リンカーをデザインし、数ステップで薬剤を導入できる合成法を確立した。様々な抗がん活性分子を導入したプロドラッグ分子を用いてがん細胞、さらにはマウスに生着させたがん組織に対して検討を行ったところ、プロドラッグ分子をがんに直接注射した場合でも静脈注射した場合にも顕著な治療効果を確認した。このように、アクロレインをターゲットとした副作用のない「生体内合成化学治療」を実現したので、これらの経緯について報告する。