がん代謝物をトリガーとした糖転移酵素阻害剤の活性化とがん治療

（東工大物質理工 [1]・理研 開拓研究本部 田中生体研 [2]）〇笠原 隆継 [1]・張 宗哲 [2]・浦野 清香 [2]・プラディプタ アンバラ [1]・田中 克典 [1,2]

Activation of glycosyltransferase inhibitors triggered by cancer metabolites and its application for cancer therapy

([1]*School of Materials and Chemical Technology, Tokyo Institute of Technology,* [2]*Biofunctional Synthetic Chemistry Laboratory*, *Cluster for Pioneering Research, RIKEN*) 〇Takatsugu Kasahara,[1] Tsung-che Chang[2], Sayaka Urano[2], Ambara R. Pradipta,[1] Katsunori Tanaka[1,2]

Sialic acid is overexpressed in cancer cells, and the tumor sialic acid-Siglec interactions are believed to modulate immune cell function and hinder antitumor activity. Sialyltransferase inhibitor has been used to reduce the sialic acid level, but it also causes adverse drug reaction events. Previously, we reported that cancer cells generate a high concentration of acrolein. Subsequently, we demonstrate a prodrug activation strategy by utilizing the reaction between aryl azide and endogenous acrolein. The reaction occurs only at the site of cancerous tissues, and almost no adverse drug reaction events were observed.

In this study, we attempted to release a sialyltransferase inhibitor in cancer cells by utilizing the azide-acrolein reactivity. We have successfully treated a tumor-bearing mouse model using this strategy. The details will be discussed in the symposium.

Keywords : Cancer therapy; Glycosyltransferase inhibitors; Prodrug; In vivo synthesis; Acrolein.

がん細胞上ではシアル酸が過剰に発現しており、このシアル酸が Siglec という受容体を介して、免疫細胞機能を抑制することが知られている。したがって、がん細胞上のシアル酸の量を減らす薬剤（シアル酸転移酵素阻害剤）を用いることで、免疫細胞ががん細胞を攻撃することが期待される。しかし、シアル酸転移酵素阻害剤をそのまま用いると、正常細胞のシアル酸まで減少し、重篤な副作用が生じることが報告されている [1)]。これまで当研究室では、がん細胞内でアクロレインが大量に発生していることを見出した [2)]。さらにアクロレインとアジドの反応性を利用して設計されたプロドラッグは、がん細胞内のアクロレインと反応し、がん選択的に薬剤を放出し、副作用なく治療できることを報告している [3)]。

そこで今回、生体内環化付加反応を利用して、がん細胞でのみシアル酸転移酵素阻害剤を発生させる試みを行った。プロドラッグはアクロレインと[3+2]環化付加反応を起こした後、自発的にジアゾ化合物へと変化し、架橋部位のカルボネートリンカーが切断される反応が起こり、シアル酸転移酵素阻害剤を放出する。実際に A549（肺がん）細胞や B16F10（マウス由来悪性黒色腫）細胞を用いて実験を行ったところ、顕著に細胞表面のシアル酸の量が減少していることがわかった。さらにマウスを使用した実験を行ったので、これらの結果について報告する。

Ref: (1) J. C. Paulson, et al., *J. Biol*, *Chem*, **2014**, *289*, 35149; (2) A. R. Pradipta, K. Tanaka, et. al., *Adv. Sci*. **2019**, *6*, 1801479; (3) A. R. Pradipta, K. Terashima, K. Tanaka, et al., *Chem. Sci*. **2021**, *12*, 5438.

© The Chemical Society of Japan