

アクロレインをトリガーとしたがん細胞内での水酸基脱保護反応の開発

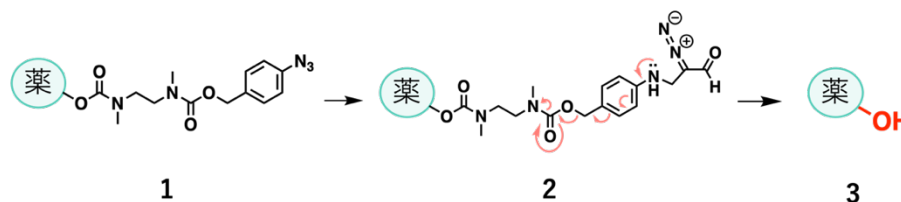
(東工大物質理工¹・理研 開拓研究本部 田中生体研²) ○高橋 ゆりあ¹・寺島 一輝¹・プラディプタ アンバラ¹・田中 克典^{1,2}

Development of hydroxyl group deprotection mechanism triggered by endogenous acrolein (¹*School of Materials and Chemical Technology, Tokyo Institute of Technology*, ²*Biofunctional Synthetic Chemistry Laboratory, Cluster for Pioneering Research, RIKEN*) ○Yuria Takahashi,¹ Kazuki Terashima,¹ Ambara R. Pradipta,¹ Katsunori Tanaka^{1,2}

Previously, we demonstrated that phenyl azide could selectively react with endogenous acrolein generated in cancer cells.¹⁾ Based on this azide-acrolein reactivity, we designed a prodrug that could be activated selectively by acrolein in cancer cells.²⁾ In this study, we modify the prodrug to be adapted to a wider range of drugs. The prodrug reacts with endogenous acrolein generated by cancer cells to give a diazo compound, which triggers a spontaneous cleavage of the linker portion and releases the active drug **3** only in the cancer area. We have evaluated the efficiency of this prodrug in xenograft-bearing mouse models, and the details will be discussed at the symposium.

Keywords : Cancer therapy, Prodrug, Breast cancer, 1,3-Dipolar cycloaddition, In vivo synthesis

これまでに我々はがんの種類に関わらずアクロレインが特異的に発現していること、さらにそのアクロレインがフェニルアジドと選択的に反応することを見出した。¹⁾ このアジド-アクロレイン反応を利用することによりアミノ基が脱保護される機構を開発し、がん細胞選択的に薬分子を送達するプロドラッグの合成に成功した²⁾。本研究ではさらに幅広い抗がん剤のプロドラッグ化を目指し、水酸基が脱保護される化合物を新たにデザインした(化合物**1**)。この化合物はがん細胞中のアクロレインと反応しジアゾ化合物**2**に変換された後、架橋部分が自発的に切断される反応により活性な抗がん剤**3**が放出される。これらの化合物について細胞及びマウス内における活性の評価を行ったので、報告する。



- 1) T. Tomonori, A. R. Pradipta, K. Morimoto, M. Fujii, M. Arata, A. Ito, M. Yoshida, E. Saigitbatalova, A. Kurbangalieva, J.-I. Ikeda, E. Morii, S. Noguchi, K. Tanaka, *Adv. Sci.*, **2019**, 6, 1801479.
- 2) A. R. Pradipta, P. Ahmadi, K. Terashima, K. Muguruma, M. Fujii, T. Ichino, S. Maeda, K. Tanaka, *Chem. Sci.* **2021**, 12, 5438.