

アクロレインとアジドの反応を利用した標的 α 線治療

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

Targeted α -ray therapy using the reaction between acrolein and azide (¹*School of Materials and Chemical Technology, Tokyo Institute of Technology*, ²*Biofunctional Synthetic Chemistry Laboratory, Cluster for Pioneering Research, RIKEN*) ○Yudai Ode,¹ Ambara R. Pradipta,¹ Katsunori Tanaka^{1,2}

Adverse drug reactions are the decisive risk factor associated with cancer chemotherapy. In recent years, the development of targeted alpha therapy to overcome the problem has been impressive.¹ Previously, we have discovered that acrolein is overproduced in cancer cells and negligible in healthy cells.² Moreover, we found that aryl azides could react selectively with the acrolein of cancer cells to give diazo compounds, which could further react with the nearest organelle to form a covalent bond inside the cancer cells. In this study, we designed a targeted alpha therapy using the azide-acrolein reaction and utilized various alpha-ray emitters. Their antitumor effects have been investigated, and the details will be discussed in the symposium.

Keywords : Targeted Alpha Therapy; Cancer; Acrolein; 1,3-Dipolar cycloaddition; Aryl azide

がん治療分子の開発において、副作用の問題を避けるため、標的がん細胞のみを攻撃する分子標的治療（ミサイル療法）の研究が盛んである¹⁾。この一つとして、放射性治療分子を投与して、がん組織近傍から放射線治療を行う RI 内用療法が挙げられる。今回我々は、この RI 内用療法の新候補として、がん細胞内での有機合成化学反応と様々な α 線放出核種を融合させた方法を考案した。

これまでに我々の研究室では、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発見した²⁾。さらにアジド分子ががんから産生されるアクロレインと選択的に反応することにより、アジド由来分子ががん細胞内に効果的に留まる現象を見出している。これはがん患者のサンプルでも効果的に起こり、ヒトにも一般的な現象である。そこで、アジド分子に対して様々な α 放出核種で標識した新規分子をデザインし、がん細胞内での生体内合成反応による集積効果と α 線放出核種を用いた分子によるがん殺傷効果を期待した。本研究では、放射性前駆体分子の合成、 α 放出核種による標識効率の検討、さらに動物実験による腫瘍増加の抑制評価と生体内分布の評価を行なったので、これらの経緯について報告する。

1) K. Fujiki, Y. Kanayama, S. Yano, N. Sato, T. Yokokita, P. Ahmadi, Y. Watanabe, H. Haba, K. Tanaka, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 1936.

2) T. Tanei, 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.