

## アクロレインとの反応に基づく $\alpha$ 線放出核種を用いたがん治療

(東工大物質理工<sup>1</sup>・理研 開拓研究本部 田中生体研<sup>2</sup>・カザン大 A.ブトレーロフ研 生体研<sup>3</sup>) ○大出 雄大<sup>1</sup>・Ambara R. Pradipta<sup>1</sup>・田中 克典<sup>1,2,3</sup>

Cancer therapy using  $\alpha$ -ray emitting nuclides based on the reaction with acrolein (<sup>1</sup>*School of Materials and Chemical Technology, Tokyo Institute of Technology*, <sup>2</sup>*Biofunctional Synthetic Chemistry Laboratory, Cluster for Pioneering Research, RIKEN*, <sup>3</sup>*Biofunctional Chemistry Laboratory, Alexander Butlerov Institute of Chemistry, Kazan Federal University*) ○Yudai Ode,<sup>1</sup> Ambara R Pradipta,<sup>1</sup> Katsunori Tanaka<sup>1,2,3</sup>

Adverse drug reactions are the decisive risk factor associated with cancer chemotherapy. In recent years, the development of targeted cancer therapy (missile therapy) to overcome the problem has been rapid and impressive.<sup>1</sup> One such method, called radiopharmaceutical therapy, could deliver radionuclide directly and specifically to the cancer cells. Herein, we developed a technique that combined organic synthesis and <sup>211</sup>At, an element that emits  $\alpha$ -particle.

Previously, we have discovered that acrolein is overproduced in cancer cells but negligible in healthy cells.<sup>2</sup> 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. Based on these, we designed <sup>211</sup>At-radiolabeled aryl azide molecules and investigated its antitumor effect. Herein, we will discuss the synthesis, radiolabeling efficiency, and the results of in vivo experiments using xenograft mice.

**Keywords :** *Acrolein; Cancer; Radioactive compound; Therapeutic in vivo synthetic chemistry; 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<sup>1)</sup>。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  $\alpha$  線放出放射性物質である <sup>211</sup>At の化学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<sup>2)</sup>。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 <sup>211</sup>At 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  $\alpha$  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、<sup>211</sup>At 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, K. Tanaka, et al., *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 1936.

2) A. R. Pradipta, K. Tanaka, et al., *Adv. Sci.* **2019**, *6*, 1801479.