

がん代謝物アクロレインとの反応によるタンパク質の分解誘導がん治療

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

Proteolysis-induced cancer treatment by in vivo reaction (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*) ○ Ryoma Matsushima,¹ Ambara R. Pradipta,¹ Katsunori Tanaka^{1,2,3}

Drug discovery that could selectively degrade targeted proteins in cells has attracted attention during the past decades. However, despite the progress, we thought it would be more effective to develop therapy methods that could degrade various proteins in cancer cells.

Previously, we discovered that acrolein is highly expressed in cancer cells but negligible in healthy cells. Also, we found that phenyl azide molecules could react with intracellular acrolein to give diazo compounds, which further react with the organelle to bind covalently within the cancer cells^{1,2)}. Based on these, we designed novel molecules that could induce the degradation of various proteins in cancer cells. The details will be discussed in the symposium.

Keywords : Acrolein; 1,3-Dipolar cycloaddition; Aryl azide; Cancer therapy; Therapeutic in vivo synthetic chemistry

近年、細胞内の狙ったタンパク質を選択的に分解する創薬技術が注目を集めている。その中で我々は、特定のタンパク質に限らず、がん細胞内のあらゆるタンパク質を分解することができれば、より効果の高い治療法を開発できるのではないかと考えた。

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現していることを発見した。さらにフェニルアジド分子が、がん細胞で産出されるアクロレイン分子との反応を契機に、がん細胞内のタンパク質と結合することを見出した^{1,2)}。そこで、フェニルアジド分子により結合した様々なタンパク質に対して、生体内のタンパク質分解システムを誘導する新規分子をデザインし、がん細胞内のタンパク質を分解することによる抗がん活性を期待した。本研究では、デザインした治療分子の合成とがん細胞に対する効果を検証したので、これらの経緯について報告する。

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

2) A. R. Pradipta, K. Tanaka, et al., ACS Sens. 2016, 1, 623.