

## 糖転移酵素阻害剤のプロドラッグ

(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>) ○笠原 隆継<sup>1</sup>・張 宗哲<sup>2</sup>・Ambara R. Pradipta<sup>1</sup>・田中 克典<sup>1,2,3</sup>

Prodrug of glycosyltransferase inhibitors (<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*) ○Takatsugu Kasahara,<sup>1</sup> Tsung-che Chang<sup>2</sup>, Ambara R Pradipta,<sup>1</sup> Katsunori Tanaka<sup>1,2,3</sup>

Recently, immune checkpoint inhibitors have been gaining attention in cancer treatment. The role of the immune checkpoint is to prevent an immune response from being so strong that it destroys healthy cells in the body. However, on the other hand, cancer cells have been found to misuse this action, causing cancer cells to escape from immune cells. One of the mechanisms being studied as a new immune checkpoint is hypersialylation, where sialic acid is overexpressed on cancer cells and suppresses the immune function.

Our laboratory has recently found that acrolein is overexpressed in cancer cells but negligible in healthy cells. Furthermore, we discovered that aryl azide derivatives could react with acrolein of the cancer cells. Accordingly, we have developed a prodrug activation strategy utilizing the azide-acrolein reaction in vivo. Furthermore, we attempted to use this in vivo reaction to activate glycosyltransferase inhibitors only in cancer cells. The details will be discussed in the symposium.

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

ごく最近、がんの治療において免疫チェックポイント阻害剤に注目が集まっている。免疫チェックポイントは免疫細胞にブレーキをかけることで、免疫のバランスが維持される。一方がん細胞では、この作用を悪用し、免疫細胞からがん細胞が逃れることがわかっている。近年新たな免疫チェックポイントとして研究されているメカニズムの1つとしてハイパーシアリル化がある。シアル酸は細胞表面の糖鎖の末端に局在化しており、生体内で重要な役割を果たしている。しかしがん細胞上ではシアル酸が過剰に発現しており、このシアル酸が免疫細胞の免疫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合成を阻害することで、免疫細胞ががん細胞を攻撃できるようになることが期待される。しかしすでに報告のあるシアル酸転移酵素阻害剤は正常細胞にも作用することが報告されている。

これまで当研究室ではがん細胞上で過剰に発現するアクロレインに注目し、がん細胞内でアジド基を持つフェニルアジドとアクロレインが選択的に環化付加反応を起こすことを見出した。この反応を利用して設計されたプロドラッグはがん細胞内でアクロレインと反応し、ドラッグをがん特異的に放出することを明らかにした。そこで今回、この生体内反応を使っ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ので、こ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. Terashima, K. Tanaka, et al., Chem. Sci. 2021, 12, 5438