

## 低酸素細胞で効果を示す BNCT 用薬剤の設計：クリック反応による BPA の機能化

(青学大院理工<sup>1</sup>・京大複合研<sup>2</sup>) ○小笹 達也<sup>1</sup>・鈴木 実<sup>2</sup>・西原 達哉<sup>1</sup>・田邊 一仁<sup>1</sup>  
 Drug design for BNCT against tumor hypoxic cells: functionalization of BPA by Click-Chemistry (<sup>1</sup>Aoyama Gakuin University, <sup>2</sup>Kyoto Univ.) ○Tatsuya Ozasa,<sup>1</sup> Minoru Suzuki,<sup>2</sup> Tatsuya Nishihara,<sup>1</sup> Kazuhito Tanabe<sup>1</sup>

Hypoxic cells are known to cause cancer malignancy and radioresistance, and therefore, there are increasing demands for hypoxia-targeting drugs. In this study, we designed drugs that can treat hypoxic cells by BNCT. We focused on the nitroimidazole (NI) group, a hypoxic cell-accumulating molecule, and introduced it into BPA, which is well-documented BNCT agent. We prepared <sup>10</sup>B-enriched BPA with NI unit (BPA-NI) by using click-chemistry. In cellular experiments of human tongue cancer cells SAS, BPA-NI significantly enhanced a cell-killing effect against hypoxic SAS cells upon thermal neutron irradiation, while their effect on aerobic SAS cells was limited.

**Keywords :** Hypoxic cells; Click-chemistry; Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)

低酸素細胞は固形がんで特異的に発現し、がんの悪性化や放射線抵抗性等に関連することから、低酸素がん細胞を標的とした薬剤の開発は喫緊の課題である。本研究では、ホウ素原子と熱中性子との間で起こる核反応を利用したホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) による低酸素細胞の治療を可能にする薬剤の開発を進めた。具体的には、低酸素集積性分子であるニトロイミダゾール (NI) 基に着目し、BNCT 用薬剤 BPA を NI に修飾した。NI 基の導入により、低酸素がん細胞に対する蓄積特性を BPA に付与し、低酸素細胞での選択的薬効発現を目指した。NI 基は Huisgen 反応を活用することで BNCT 用薬剤 BPA に修飾し、得られた BPA-NI は NMR および MS スペクトルを用いて同定した。

実際に、BPA-NI を用いた中性子照射による殺細胞効果の検証を行った。BPA-NI を投与したヒト扁平上皮がん細胞 SAS を、各酸素濃度（有酸素：O<sub>2</sub> 21%、低酸素：O<sub>2</sub> 0.1%）で培養し、さらに、熱中性子線を照射した。その結果、有酸素細胞では殺細胞効果に制限がある一方で、低酸素細胞ではその効果が著しく向上した。これは、BPA-NI が低酸素細胞へ選択的に蓄積し、中性子照射下において殺細胞効果を発現したことを示している。

