

平成22年4月30日提出

対象研究テーマ：Pim キナーゼ阻害薬のスクリーニング

研究期間：2009年8月17日～2010年3月31日

研究題目：Pim キナーゼを阻害する低分子化合物の合成

研究代表者：金沢大学医薬保健研究域薬学系 教授 石橋弘行

研究成果の概要：

筆者らは、数種のステモナミド合成中間体がPim-3 キナーゼ活性を強く阻害するのみならず、膵臓がん細胞株の試験管内ならびにヌードマウス内での増殖を抑制することを見出した。そこで、これらの化合物をリード化合物として、新たな抗がん剤の開発を目指した。また、新たに、数種の置換フェナントレン類がPim-3 キナーゼ活性を阻害することを明らかにした。

研究分野：がん分子標的治療

キーワード：Pim-3 キナーゼ・膵臓がん・置換フェナントレン類・低分子抗がん剤の開発

1. 研究開始当初の背景

膵臓がんは、特徴的な症状がないことと、膵臓の解剖学的特性から、根治手術可能な早期の状態での診断が、現時点で困難であるのみならず、今後とも困難であり、将来にわたって抗がん剤を主体とする治療法が主体となると考えられる。しかしながら、現在行われているゲムシタビン (gemcitabine) を主体とする膵臓がんに対する化学療法では生存期間が1年以下であり、有効性は低く、膵臓がん発症の分子機構を解明による、標的分子の同定を通じた、新たな治療薬の開発が強く望まれている。

金沢大学がん研究所の向田らのグループは、セリン/スレオニン・キナーゼ活性を示す原がん遺伝子であるPim-3が、内胚葉由来の正常臓器では発現していないにもかかわらず、がん化にともない発現が亢進することを発見した。特に膵臓がんでは全例で発現が亢進していることを確認した。さらに、Pim-3が、好アポトーシス分子であるBadの112番目のセリン残基をリン酸化し、不活化することによって、がん細胞のアポトーシスを抑制し、がん細胞の生存に有利に働いている可能性を示唆する結果も得た。すなわち、Pim-3の発現あるいは活性を抑制する薬剤は、従来の抗がん剤が標的としていない分子を標的とする、新たな種類の抗がん剤となる可能性があると考えられる。

2. 研究の目的

これまでに合成した数種のステモナミド合成中間体がPim-3 キナーゼ活性を阻害するのみならず、膵臓がん細胞株の試験管内ならびにヌードマウス内での増殖を抑制することを見出しているため、これらをリード化合物として、膵臓がんを始めとする内胚葉由来臓器のがんに対する新たな抗がん剤の開発を目指して研究を行った。

3. 研究の方法

低分子化合物を合成し、Pim キナーゼ活性阻害活性を指標として、以下のスクリーニングを行った。

①すでに確立した、酵素免疫学的方法にてPim-3ならびにPim-1・Pim-2活性を測定する方法で、種々の低分子化合物のPim キナーゼ活性への抑制効果を検討した（詳細な方法は発表論文に記載している）。

②Pim-3活性を抑制した低分子化合物の膵臓がん細胞株の試験管内での増殖への影響を、MTTアッセイ法にて用いて検討した。

4. 研究成果

①ステモナミド合成中間体がPim キナーゼ活性の阻害のみならず、ヒト膵臓がん細胞株の試験管内ならびにマウス個体内での増殖を抑制することを報告している (Li et al., 2010)。これをリード化合物とする化合物を合成し、同様のスクリーニングを行った。し

かし、論文に報告した化合物に比べて、強い Pim キナーゼ活性抑制作用ならびにヒトがん細胞株の増殖抑制作用を示す化合物を見出すことは出来なかった。

2) 置換フェナントレン類の数種の化合物が Pim-3 キナーゼ活性を阻害するとともに、ヒト膵臓がん細胞株の試験管内での増殖を抑制することを見出し、特許出願を行った。

今後、特許申請した置換フェナントレン類の化合物をリード化合物とした化合物の合成を行い、Pim キナーゼ活性ならびにヒト膵臓がん細胞株の増殖への影響を検討する予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

Li, Y.-Y., Wang, Y.-Y. Taniguchi, T., Kawakami, T., Baba, T., Ishibashi, H., Mukaida, N. Identification of stemonamide synthetic intermediates as a novel potent anticancer drug with an apoptosis-inducing ability. *Int. J. Cancer*, in press.

[学会発表] (計2件)

アミンとジスルフィドを用いる一電子移動型ラジカル反応

藤井達矢、井戸田 淳、谷口剛史、石橋弘行
第39回複素環化学討論会(千葉)

鉄とヒドリドを用いる 1,6-ジエン類の酸化還元的ラジカル環化反応

後藤直也、西端亜紗美、谷口剛史、石橋弘行
第35回反応と合成の進歩シンポジウム(金沢)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

特願 2009-16200

向田直史、石橋弘行、谷口剛史

置換フェナントレン化合物を有効成分とするがんを予防および/または治療するための医薬組成物

○取得状況 (計0件)

[その他]

6. 研究組織

(1)研究代表者
金沢大学医薬保健研究域薬学系 石橋弘行
教授

(2)研究分担者
金沢大学医薬保健研究域薬学系 松尾淳一
准教授

金沢大学医薬保健研究域薬学系 谷口剛史
助教

(3)本研究所担当者
分子生体応答 向田直史 教授