

対象研究テーマ：Pim キナーゼを分子標的とした治療法の開発

研究期間：2012年4月1日～2013年3月31日

研究題目：Pim キナーゼを阻害するフェナントレン誘導体の合成

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：新たな3種の置換フェナントレンおよびナフタレン誘導体の合成に成功し、そのPim キナーゼ阻害活性を評価した。今回合成した化合物の阻害はいずれも、以前見出したフェナントレン誘導体より10-100倍低いものであった。この結果を比較することにより、必要な置換基の位置と組み合わせに関する新しい情報を得ることができた。

研究分野：創薬化学

キーワード：Pim キナーゼ、膵臓がん、フェナントレン誘導体、有機合成、置換基

### 1. 研究開始当初の背景

膵臓がんは早期発見が困難であるだけでなく、ゲムシタビンを主体とする化学療法を積極的に行ったとしてもその予後は極めて不良である。そのため、膵臓がん発症の機構を明らかにし、それを標的とした分子標的型抗がん剤の開発が強く望まれている。本学、向田教授らの研究グループはセリン/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全く発現していないにもかかわらず、がん化によって発現が亢進していることを見出した。特に、膵臓がんにおいては全例での発現亢進がみられた。また、Pim-3 はがん細胞のアポトーシスを抑制し、その生存に有利に働いている可能性も示唆された。このことは、Pim-3 の発現や活性を抑制する薬剤が新たな分子標的型の抗がん剤となる可能性を示している。我々は有機合成化学の観点から、新たな分子標的薬の探索を行い、以下のように重要な知見を得ることに成功している。

### 2. 研究の目的

これまでに、我々のグループで合成した数種の低分子化合物がPim-3の阻害活性を示すことを見出している。いくつかの化合物群の中で、フェナントレン誘導体1-3が強力な阻害活性を有することが示唆された(図1)。本研究では、構造最適化に先だって、どの化学構造が活性発現に関与しているのかを知るために、いくつかの鍵となる誘導体の合成を行い、その活性評価を行う。

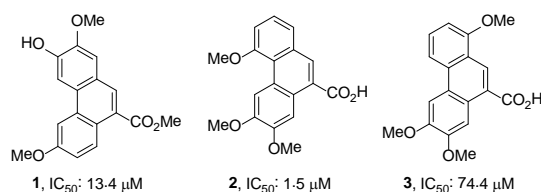


図 1

### 3. 研究の方法

化合物1-3の構造を少しずつ変化させた、5種の誘導体4-8の合成を提案した(図4)。三環性化合物であるフェナントレン誘導体4-7の合成はすべて同じ方法論を用いて合成できる(図2)。すなわち、対応するアルデヒド成分とカルボン酸成分を用いたPerkin反応を適用することですべての炭素骨格を導入する。フェナントレン環の構築には酸化的カップリングが最も容易であるが、場合によってはラジカル反応やC-Hカップリング反応などで目的を達する。ナフタレン誘導体8はバニリン誘導体を出発原料として四炭素成分を導入した後、Friedel-Crafts反応によってナフタレン骨格を構築する(図3)。これらを合成した後、向田教授らの研究グループにおいて確立された方法を用いて、Pim キナーゼ阻害活性を評価する。

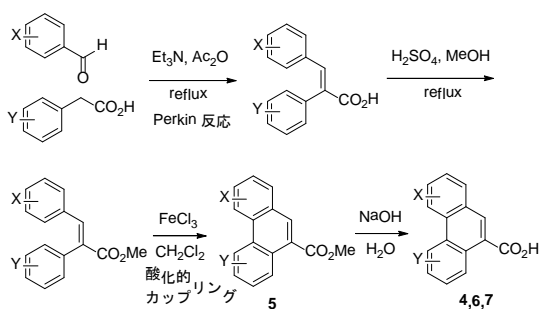


図 2

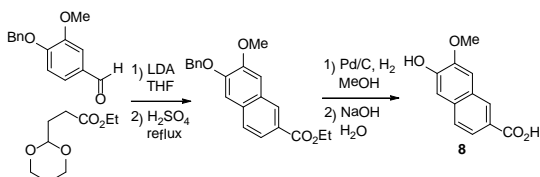


図 3

#### 4. 研究成果

結果として、研究方法に従って5つの誘導体のうち3つの化合物 **4**, **6**, **8** の合成に成功し、その活性を評価することができた (図 4)。これら3つの Pim-3 キナーゼ阻害活性は以前合成したフェナントレン誘導体 **1** や **2** と比べていずれも 10–100 倍以上低いということが明らかになった。**2** と **4** の結果を比べれば、上部の芳香環にあるメトキシ基の必要性が見取れる。また、**1** と **6** を比べればエステル基の存在が活性を向上させているように見えるが、**2** はカルボン酸の状態が高い活性を有していることから、この部分は芳香環の構造に依存してその影響が変化し得ると考えられる。**8** は非常に活性が低く、フェナントレン骨格の重要性を示すものと考えられるが、他の構造を試験する余地を残している。この結果から、フェナントレン環そのものよりは、その置換基の種類と位置が活性に大きく影響を与えるということが示唆された。そして、個々の置換基の効果だけでなく、他の置換基との組み合わせが活性向上のための鍵になり得ると考えられる。まだ合成が完了していない化合物 **5** および **7** については、Perkin 反応での低収率と酸化的カップリングによる反応の複雑化が問題となった。本研究に関連して、ラジカル環化反応による生理活性物質の骨格合成法を開発したので、今後、それを応用することにより合成が達成されるものと考えられる。結論として、本研究は活性向上そのものを目的としたものではないため、今回得られた結果は失敗例ではなく今後の活性向上を成功させるための重要な手がかりとなったと言える。

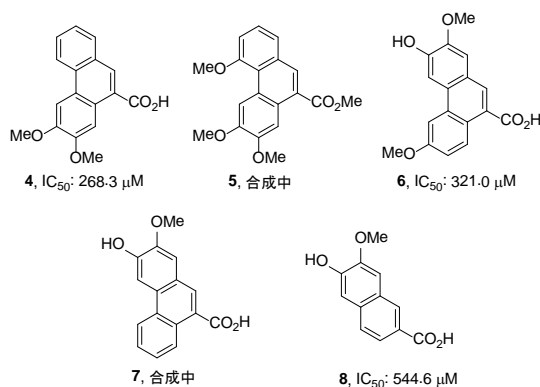


図 4

#### 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)

Hisaki Zaimoku, Tsuyoshi Taniguchi, Hiroyuki Ishibashi: Synthesis of the Core of Actinophyllic Acid Using a Transannular Acyl Radical Cyclization. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1656–1658.

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

なし

#### 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・教授  
石橋弘行

##### (2) 研究分担者

金沢大学医薬保健研究域薬学系・助教  
谷口剛史

##### (3) 本研究所担当者

分子生体応答・教授 向田直史