

Title	ホモピペラジン化合物による新規プロテアソーム阻害剤経口薬の開発
Author(s)	菊池, 次郎
Citation	癌と人. 2014, 41, p. 44-45
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/36355
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

ホモピペラジン化合物による 新規プロテアソーム阻害剤経口薬の開発

菊池 次郎*

プロテアソーム阻害剤ボルテゾミブは多発性骨髄腫に対する優れた治療効果が示されている。私たちは多発性骨髄腫に対するボルテゾミブの作用機序解明の結果、薬剤耐性獲得の鍵分子である接着分子 VLA-4 やヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 発現低下作用を明らかにした。このような作用は、ボルテゾミブ以外の抗骨髄腫薬には見られなかったこと等から、ボルテゾミブは、多発性骨髄腫に必須の治療薬の一つとなっている。しかしながら、本剤が静脈注射用であるため、投与量の調整による副作用のコントロールが難しいこと、頻回の通院や入院を必要とすることなど、患者の QOL に直接かわる課題が明らかになってきた。さらに近年、耐性例も報告され始めたことから、経口投与可能で、ボルテゾミブ耐性を克服しうる新規プロ

テアソーム阻害剤の開発が、臨床的にきわめて重要な課題となっている。

私たちは、興和株式会社で開発された経口投与可能な低分子薬であるホモピペラジン化合物 K-7174 が、プロテアソーム活性の阻害を介して抗骨髄腫作用を有することを見いだした。ボルテゾミブが、プロテアソームにおける $\beta 5$ キモトリプシン様・ $\beta 2$ トリプシン様・ $\beta 1$ カスパーゼ様の 3 種類のタンパク分解酵素のうち $\beta 5$ キモトリプシン様活性を阻害するのに対して、K-7174 は 3 種類の活性すべてを阻害するユニークな作用が認められた。従って、ホモピペラジン化合物はボルテゾミブと異なる機序で作用する新規プロテアソーム阻害剤経口薬としてきわめて有望と思われた。しかしながら、その抗腫瘍効果の検証とプロテアソーム活性の

阻害機序の解明が不十分であった。

そこで本研究では、ホモピペラジン化合物の、1) プロテアソーム活性阻害の機序を生化学的手法と結晶構造解析によって解明、2) プロテアソーム阻害に重要となる化学構造を明らかにすると共に、3) *in vitro* 及び *in vivo* における抗腫瘍効果、4) 細胞死誘導時の分子機構解明と従来薬との併用効果の検証等により、ホモピペラジン化合物によるプロテアソーム阻害剤の作用機序解明と抗腫瘍効果の検証を進めた。

まず、最初にプロテアソーム阻害作用を見いだした K-7174 と K-7174 と類似の構造を持つホモピペラジン化合物について、プロテアソーム活性への作用を検証した。K-7174 は左右対称な構造と、炭素鎖 5 個 (C=5) の腕を持ち、その両端に 3 つのメトキシ基を持つトリメトキシフェニル基から構成される。そこで、K-7174 に比べて両側の炭素鎖 (腕) の長さの短いもの 2 種類 (K-7259、K-7220) と長いもの 2 種類 (K-10310、K-10252)、末端のメトキシ基の酸素原子のないもの (K-10228)、メトキシ基の 1 つ多いもの (K-10256)、ベンゼン環の一つ多いもの (K-10487)、ホモピペラジン基にメトキシ基があるもの (K-10552) の 9 種類を用いた。その結果、これらの中では 6 種類にプロテアソーム阻害作用が見られた。さらに、各化合物間での阻害作用を比較すると、腕の長さが C=5 以外の化合物では阻害作用が弱かったことから、C=5 が活性阻害に最適なことが明らかになった。しかしながら、同じく C=5 で末端がメチル基の K-10228 では阻害活性が見られなかったことから、活性阻害にはメトキシ基、特に酸素原子が重要なことが明らかになった。一方、K-7174 と同じ長さの腕と末端にメトキシフェニル基を持つ K-10256、K-10487、K-10552 では同等の阻害活性が見られた。これらの結果から、末端にメトキシ基をもち腕の長さ C=5 という化学構造が活性阻害に重要な構造であることから、以降 K-7174 を用いて種々の検討を進めた。

まず、K-7174 とプロテアソーム複合体の実

結晶による結晶構造解析を行った。その結果、K-7174 は酵素活性を有する β 1、 β 2 及び β 5 いずれの酵素活性中心に同様に結合している様子が観察された。K-7174 の持つメトキシフェニル基が、プロテアソームの酵素活性中心に入り込み、中でも β 5 及び β 2 との結合では活性中心にあるアミノ酸の側鎖にある OH 基や NH 基と K-7174 のメトキシ基にある酸素原子が水素原子を挟んで水素結合を形成している様子が確認された。以上より、ホモピペラジン化合物が、プロテアソームの 3 つのサブユニットの活性中心に直接結合することでそれぞれの活性を同様に阻害するという、活性阻害の機序を明らかにした (PLoS One, 8, e60649, 2013)。

続いて、主に多発性骨髄腫細胞株を用いた *in vitro* 及び *in vivo* における検証から、その抗腫瘍効果を明らかにした。特に、*in vivo* における検証では経口投与による有効性だけでなく、体重減少、造血傷害、肝機能傷害等の副作用も見られないことを明らかにした。また、 β 5 遺伝子変異によりボルテゾミブ耐性を誘導した細胞に対する有効性も明らかにした。さらに、その作用機序は HDAC 発現低下を介しており、ボルテゾミブ、メルファラン、HDAC 阻害剤等との併用が相加的に作用することを明らかにした (J Biol Chem, 288: 25593-25602, 2013)。一方、多発性骨髄腫以外の造血器腫瘍に対しても有効性を示し、中でも T-リンパ芽球性白血病に対する有効性を明らかにした (Leukemia, accepted article preview online December 4, 2013.)。以上より、ホモピペラジン化合物がユニークな化学構造と作用機序を有するボルテゾミブ耐性の克服にも有効な新規プロテアソーム阻害剤経口薬であることを明らかにした。

最後になりますが、大阪癌研究会より学術研究助成金を賜りましたことを感謝すると共に、貴財団のますますのご発展をお祈りしております。

*自治医科大学分子病態治療研究センター
平成 24 年度一般学術研究助成金交付者