

令和 4 年 6 月 5 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07046

研究課題名(和文)新規抗がん剤候補化合物の標的分子同定とその作用メカニズムの解明

研究課題名(英文) Identification of target molecules of novel anticancer drug candidates and elucidation of their mechanisms of action

研究代表者

土屋 創健 (Tsuchiya, Soken)

熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・講師

研究者番号：80423002

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：低分子化合物ライブラリースクリーニングにより、研究代表者が見出した抗がん剤候補化合物の新規合成に成功し、新規合成した化合物が同等の抗がん活性を有すること、さらに、がん細胞死の誘導活性を有することを複数種類のがん細胞において見出した。さらに、標的分子同定のために、本化合物のリンカー修飾を行い、リンカー修飾のない新規合成した化合物と同等の抗がん活性を保持していることを、複数種類のがん細胞において見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

国内において、2人に1人ががん罹患し、3人に1人ががんによって亡くなっており、患者やその家族にとってはもちろん、国家の医療財政上においても、がんは極めて深刻な疾患である。その治療に全身性作用を有する抗がん剤の位置づけは極めて重要であるが、食道がんなど、多くの種類のがんにおいて様々な観点から新たな抗がん剤の開発が強く望まれている。以上の背景の下、新たな抗がん剤の開発を目指し、抗がん活性を有する新規骨格化合物の新規合成、修飾に成功した本研究成果は学術的意義、社会的意義を有する。

研究成果の概要(英文)：We succeeded in synthesizing a new anti-cancer drug candidate compound discovered by screening of small molecule compounds, and found that the newly synthesized compound has equivalent anti-cancer activity and also has activities inducing cancer cell death in several types of cancer cells. In addition, we modified the compound for the aim of identification of the target molecule, and found that the newly modified compound retained the equivalent anti-cancer activity as the compound without the linker modification in several types of cancer cells.

研究分野：生化学

キーワード：がん

1. 研究開始当初の背景

国内においては、2人に1人ががんに罹患し、3人に1人ががんにによって亡くなっており、患者やその家族にとってはもちろん、国家の医療財政上においても、がんは極めて深刻な疾患である。がんの治療法には、おもに外科的治療、放射線治療、抗がん剤治療があるが、これらの中で抗がん剤治療のみが全身性作用を有しており、がんは悪性度の亢進や病態の進行に伴い、浸潤、転移して全身に広がり、病状を悪化させることから、全身性作用を有する抗がん剤は術前（おもに、外科的治療や放射線治療への適用拡大や、外科的治療や放射線治療における負担軽減などのため）・術後（おもに、除去しきれないがん細胞への対応や再発予防などのため）のみならず、手術をしない（あるいは、できない）場合でも用いられている。しかしながら、食道がんなど多くの種類のがんにおいて、そもそも使用可能な分子標的薬が存在しなかったり、抗がん剤の効果が不十分だったり、耐性や重篤な副作用が生じたり、抗がん剤の価格が極めて高額であったりなどの問題があり、これらの問題を克服した新たな抗がん剤の開発が強く望まれている。そこで、研究代表者は、これまでに、昨今のバイオ製剤による医療費の高騰問題も考慮し、低分子化合物ライブラリー（忌避部分構造条件や物性条件を drug-like に設定し、かつ、化合物ライブラリー全体の構造多様性を考慮した化合物群）を用いて、既存抗がん剤とは骨格の異なる新規抗がん剤候補のスクリーニングを行い、正常細胞には作用せず、広範ながん腫のがん細胞特異的に増殖・生存抑制作用を発揮する候補化合物（これまで細胞の生存や増殖に関する報告は皆無）を見出した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、研究代表者が低分子化合物ライブラリースクリーニングにより見出した抗がん剤候補化合物の開発を進めることであり、具体的には、新規有機化学合成した本化合物でも抗がん活性を有するかどうかを明らかにすること、さらに、本化合物の標的分子同定のためにリンカー修飾といった化学修飾を行い、修飾した化合物においても抗がん活性を保持できるかどうかを検証することである。

3. 研究の方法

様々な有機化学合成手法を用いて、本化合物を新規合成、および、化学修飾した。抗がん活性の評価は、生存がん細胞に存在する脱水素酵素によってテトラゾリウム塩が黄色ホルマゼンに変換され、黄色を発色することを指標として行った。具体的には、cancer cell growth 条件と cancer cell confluent 条件において、化合物、もしくは、その溶媒 (vehicle) をヒト食道扁平上皮癌由来細胞、もしくは、ヒト子宮頸癌由来細胞に添加し、48 時間、もしくは、72 時間後の 450 nm と 650 nm (ブランク用) の吸光度を測定し、その差分を用いてがん細胞の生存・増殖活性を比較・評価した。

4. 研究成果

候補化合物の市販品は存在しないことや、くわえて、一般に、ライブラリースクリーニングから目的の活性を有することが見出された（低分子）化合物や天然物が、別ロットの化合物・天然物や、新規合成の化合物・天然物でスクリーニングにおいて見出された活性が必ずしも検出されないことから、まず、候補化合物の新規合成、および、その抗がん活性評価に着手した。検討を繰り返した結果、最終的に 2 段階の有機化学合成反応により、各原料の NMR ピークとは異なるピークが得られ、くわえて、ピークの重複が検出されたことから、本化合物の E 体、および、Z 体が混合している可能性が示唆された。新規合成した本化合物を化合物ライブラリースクリーニング時と同様のアッセイ系 (cancer cell growth 条件) において抗がん活性を評価したところ、複数のがん種のがん細胞において、化合物ライブラリースクリーニング時と同等の有意な抗がん活性が検出された。さらに、本化合物の添加により、cancer cell confluent 条件においてもがん細胞数の顕著な低下が観察されたことから、本化合物ががん細胞死を誘導していることが示唆された。したがって、本化合物が、複数のがん種において、がん細胞死を誘導する抗がん活性を有する有用開発候補化合物であることが明らかとなった。そこで、本化合物が結合する標的分子を見出すことを目指し、そのために、本化合物にリンカー修飾を試みた。3 段階の有機化学合成反応により、リンカー修飾した本化合物の合成を行い、上述の方法で抗がん活性を評価し

たところ、リンカー修飾を行っていない新規合成した化合物と同等の抗がん活性を保持していることを、複数種類のがん細胞において見出した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------