

平成 22 年 5 月 19 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17016013

研究課題名（和文） がん増悪因子を制御する抗癌剤の創製

研究課題名（英文） Development of anti-tumor agents based on biological response modification.

研究代表者

橋本 祐一 (HASHIMOTO YUICHI)

東京大学・分子細胞生物学研究所・教授

研究者番号：90164798

研究成果の概要（和文）：がんを「各種細胞が、生体内でその正常な生理機能を維持するために行う、増殖・アポトーシス・分化を3大メカニズムとする生理的現象が失敗」した過程によって生ずる疾病と捉え、その正常化を促す生理活性物質を「がん増悪因子を制御する抗癌剤」と定義し、そのような抗癌剤の創製研究を遂行した。核内受容体リガンドと、サリドマイド関連化合物を主たる対象とし、その構造展開と活性拡張により、様々な特徴ある生理活性物質を創製した。

研究成果の概要（英文）：Various kinds of biologically active compounds were prepared based on biological response modification, so as to avoid possible side effects elicited specifically by cytotoxic anti-tumor agents. Nuclear receptor ligands and thalidomide (and/or its metabolite) were selected as major seeds compounds, and their structural development and activity expansion studies were performed.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	9,000,000	0	9,000,000
2006年度	8,600,000	0	8,600,000
2007年度	8,600,000	0	8,600,000
2008年度	8,600,000	0	8,600,000
2009年度	8,600,000	0	8,600,000
総計	43,400,000	0	43,400,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：

キーワード：がん治療、構造展開、構造活性相関、サリドマイド

## 1. 研究開始当初の背景

従来主流であった「がん細胞を撲滅する殺細胞性抗癌剤」ではなく、「悪性細胞の行動様式の正常化・悪性組織生育環境の正常化」を目標にすれば、創製される剤は消耗性の副作用を持たないはずであり、近年求められて

いるがん化学療法の QOL の観点からも社会要請にかなうものと考えられた。そこで、がんを「各種細胞が、生体内でその正常な生理機能を維持するために行う、増殖・アポトーシス・分化を3大メカニズムとする生理的現象が失敗」した過程によって生ずる疾病と捉

え、その正常化を促す生理活性物質を「がん増悪因子を制御する抗癌剤」と定義し、そのような抗癌剤を創製する着想を得た。

本カテゴリーに含まれる医薬候補は多種存在するが、当面は、がんを「細胞」の側面と、「細胞が生育する環境たる全身」の側面の両面から捉え、おのおの側面から「活性」を基盤に創薬の指標となる「分子標的」ならびに「標的事象」を設定した上で、新たな医薬リードを創製しようと考えた。

## 2. 研究の目的

「細胞」の側面からは、直接に悪性細胞の遺伝子発現のレベルに作用して「分化誘導」ないし「細胞死誘導」を行う、「核内受容体リガンド」を中心に扱うこととした。具体的には、分化誘導剤としての有用性が確立しつつある「レチノイド」ならびに「ビタミン D<sub>3</sub> 受容体リガンド」や、ホルモン療法剤としての有用性が確認されている「抗アンドロゲン」ならびに「抗エストロゲン」、加えて、発がん及びがん化学予防との関連が提唱されている「PPAR リガンド」の構造展開である。「核内受容体リガンド」によるがん治療は、いわば「小分子による遺伝子治療」であり、有望な医薬リードを創製することによって「遺伝子発現制御剤・分化誘導剤・細胞死誘導剤」という医薬カテゴリーを確立することを目的とした。

「細胞の生育環境」の側面からは、生体内発がんプロモーターと目される「TNF- $\alpha$  及びその生産系」、「血管新生抑制」、「浸潤・転移抑制」を標的事象に設定した上での新たな医薬リード創製を行うこととした。本研究開始に当たり選択したシーズは、「サリドマイド」である。サリドマイドは、多発性骨髄腫に対する有効性がほぼ確立し、様々な固形がんに対する有効性が、必ずしも明確ではないにしる期待を持って検証されている。サリドマイドの有望な可能性を引き出すべく、その構造展開による作用の特化、活性の拡張研究を遂行した。このことによって、サリドマイドの潜在的な有効性を、各化合物によって顕在化・強化することを目的とした。

## 3. 研究の方法

「核内受容体リガンド」の創製研究は、おおむね論理的な「分子標的創薬」であり、一部「ゲノム創薬」の手法を用いることとした。一方、「サリドマイド関連化合物」の構造展開研究は、活性の再現と再構築を基盤とした、「サリドマイドをマルチ創薬テンプレート」として活用する創薬手法であり、本手法は、

「分子標的創薬・ゲノム創薬」に相補する、いわば「ドラマタイプ創薬」と呼べるものである。サリドマイドについては、その代謝物をも含む誘導体の新規生物活性を探索するとともに、サリドマイドの示す薬効を再現しうる薬物標的・事象（仮想的薬物受容体）を指標とした構造展開を遂行した。

基本的には化合物創製研究であり、創製する医薬リードの構造的・物性的・活性的多様性が、（例えば、合成レチノイドの構造ヴァリエーションの充実が、真に有効ながん分化誘導療法の確立のためにも必要であり、）将来のがん化学療法開発のための貴重な財産になると考える。

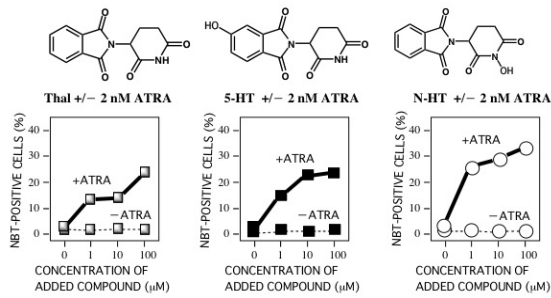
## 4. 研究成果

### (1) 核内受容体リガンド：

- ①核内アンドロゲン受容体の点突然変異に基づく抗アンドロゲン剤耐性を克服しえる、新規ピロールカルボキサミド型抗アンドロゲン **KW-365** を創製した。**KW-365** を広く研究者に供するため、企業の協力を仰いで試薬としての販売を開始した。
- ②ジフェニルメタン型ビタミン D 受容体／アンドロゲン受容体デュアルリガンドの創製に成功し、同リガンドならびに活性型ビタミン D に強力な前立腺がん細胞（SC-3 細胞）増殖抑制活性があることを確認し、従来から知られていたビタミン D と前立腺癌との関連に対する解釈の候補案を提出した。加えて、同一の骨格の構造展開により、前立腺癌の増悪因子たる 5 $\alpha$ -リダクターゼの阻害剤の創製に成功した。
- ③プロゲステロン受容体、パーオキシゾーム増殖剤応答性受容体、ファルネソイド X 受容体および Liver X 受容体の各種核内受容体に対する新規アゴニスト／アンタゴニストの創製に成功した。

### (2) サリドマイドの活性：

- ①サリドマイドならびにその主要な代謝物である、5 位水酸化体ならびに N 水酸化体、について、チュブリン重合阻害活性ならびに細胞分化誘導促進活性を有することを発見し（図 1-2）、サリドマイドが体内では分化誘導療法剤またはチュブリン重合阻害剤として機能している可能性を示した。
- ②上記サリドマイド代謝物をリードとした新規かつ強力なチュブリン重合阻害剤、**5HPP-33**、ならびにビタミン D 様細胞分化誘導剤、**5APP-33**、の創製に成功した。**5HPP-33** は、Sigma-Aldrich 社や Merck 社等からグローバルに販売される試薬とな



っている。

図1. サリドマイドの分化誘導促進作用

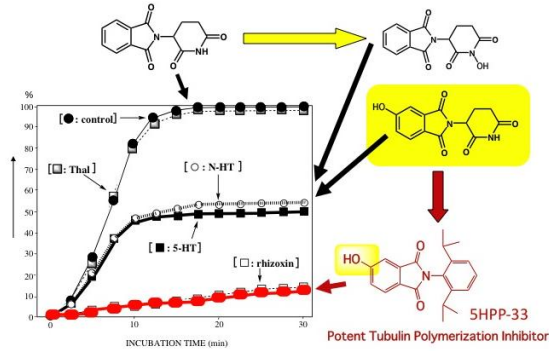


図2. サリドマイド代謝物のチューブリン重合阻害作用と、強力な新規チューブリン重合阻害剤 5HPP-33 の創製

③サリドマイドもしくはその代謝物にヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害活性、シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害活性、一酸化窒素合成酵素 (NOS) 阻害活性を見出し、各々の活性を指標に構造展開を遂行し、それぞれに選択的かつ強力な阻害剤の創製に成功した (図3)。

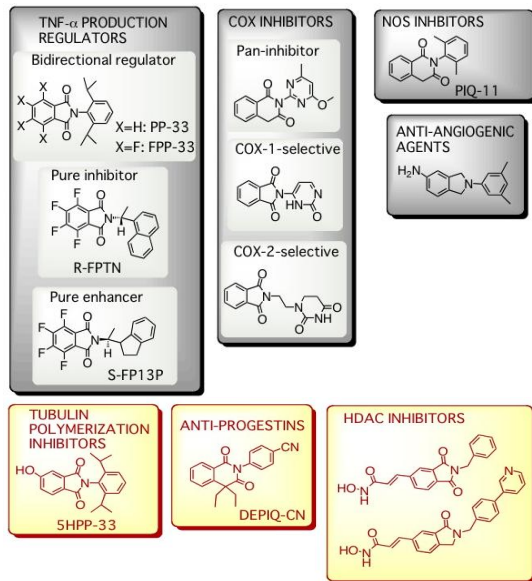


図3. サリドマイドもしくはその代謝物の有する活性を指標とした構造展開

新規ヒドロキサム酸型の HDAC 阻害剤については、p21 蛋白の発現抑制に基づくと考えられる、ゾリンザに勝る培養ヒト膀胱癌細胞に対する増殖抑制活性を見出した。

(3) サリドマイド派生化合物：

①サリドマイドの構造展開によって得た強力ながん細胞浸潤阻害剤 PIQ-22/PAQ-22 の分子標的がピューロマイシン感受性アミノペプチダーゼであることを示し、これらの剤が現時点で唯一の当該酵素特異的阻害剤であることから、PAQ-22 ならびにその蛍光プローブを試薬として販売開始した (図4)。

②サリドマイドをテンプレートとした、抗 C 型肝炎ウイルス活性物質の創製に成功した (図4)。

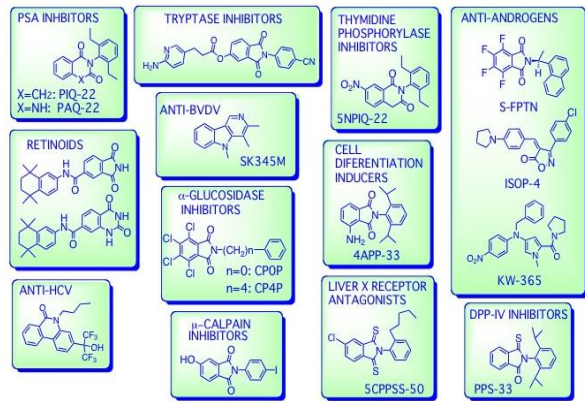


図4. 仮想的サリドマイド標的分子を指標とした構造展開

(4) その他：

①新規ベンズヒドロール型の白血病細胞増殖阻害剤・NFκB阻害剤・アポトーシス誘導剤の創製に成功し、その定量的構造活性相関解析に成功した。

②内在性アポトーシス阻害蛋白の分解促進活性に基づく、新規アポトーシス増強剤の創製に成功した。

③マルチテンプレート手法に基づく、成人 T 細胞白血病 (ATL) 細胞に選択的な増殖阻害活性を有するアセチルテトラメチルテトラヒドロナフタレン系化合物群の創製に成功し、構造活性相関に関する一応の解答を得た。

④細胞骨格に作用してアポトーシスを誘導する新規脂肪族環状化合物群を創製した。

⑤神経芽腫の増殖に関与する CRABP の分解誘導剤の創製と、その

抗腫瘍効果を解析した。

#### 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 48 件)

- ① Nakamura M, Hamasaki T, Tokitou M, Baba M, Hashimoto Y, Aoyama H: Discovery of tetramethyltetrahydronaphthalene analogs as adult T-cell leukemia cells-selective proliferation inhibitors in a small chemical library constructed based on multi-template hypothesis. *Bioorg. Med. Chem.*, 17(13): 4740-4746 (2009). 査読有
- ② Noguchi-Yachide T, Tetsuhashi M, Aoyama H, Hashimoto Y: Enhancement of chemically-induced HL-60 cell differentiation by 3,3'-diindolulmethane derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 57(5): 536-540 (2009). 査読有
- ③ Misawa T, Aoyama H, Furuyama T, Dodo K, Sagawa M, Miyachi H, Kizaki M, Hashimoto Y: Structural development of benzhydrol-type 1'-acetoxychavicol acetate (ACA) analogs as human leukemia cell-growth inhibitors based on quantitative structure-activity relationship (QSAR) analysis. *Chem. Pharm. Bull.*, 56(10): 1490-1495 (2008). 査読有
- ④ Hashimoto Y: Thalidomide as a multi-template for development of biologically active compounds. *Arch. Pharm. Life Sci.*, 341(9): 536-547 (2008). 査読有
- ⑤ Dodo K, Minato T, Noguchi-Yachide T, Suganuma M, Hashimoto Y: Anriproliferative and apoptosis-inducing activities of alkyl gallate and gallamide derivatives related to (-)-epigallocatechin gallate. *Bioorg. Med. Chem.*, 16(17): 7975-7982 (2008). 査読有
- ⑥ Wakabayashi K, Imai K, Miyachi H, Hashimoto Y, Tanatani A: 4-(Anilino)pyrrole-2-carboxiamides: novel non-steroidal/non-anilide type androgen antagonists effective upon human prostate tumor LNCaP cells with mutated nuclear androgen receptor. *Bioorg. Med. Chem.*, 16(14): 7046-7054 (2008). 査読有
- ⑦ Kizaki M, Hashimoto Y: New tubulin-polymerization inhibitor derived from thalidomide: implication for anti-myeloma therapy. *Curr. Med. Chem.*, 15(8): 754-765 (2008). 査読有
- ⑧ Hosoda S, Hashimoto Y: 3,3-Diphenylpentane skeleton as a steroid substitute: novel inhibitors for human 5 $\alpha$ -reductase 1. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17(19): 5414-5418 (2007). 査読有
- ⑨ Aoyama H, Noguchi T, Misawa T, Nakamura

T, Miyachi H, Hashimoto Y, Kobayashi H: Development of tubulin-polymerization inhibitors based on thalidomide skeleton. *Chem. Pharm. Bull.*, 55(6): 844-949 (2007). 査読有

- ⑩ Fujimoto H, Noguchi T, Kobayashi H, Miyachi H, Hashimoto Y: Effects of immunomodulatory derivatives of thalidomide (IMiDs) and their analogs on cell-differentiation, cyclooxygenase activity and angiogenesis. *Chem. Pharm. Bull.*, 54(6): 855-860 (2006). 査読有
- ⑪ Miyachi H, Hashimoto Y: Nuclear receptor antagonists designed based on the helix-folding inhibition hypothesis. *Bioorg. Med. Chem.*, 13(17): 5080-5093 (2005). 査読有

[学会発表] (計 83 件)

[図書] (計 7 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称: 成人 T 細胞白血病治療薬  
発明者: 馬場昌範、橋本祐一、永井勝幸  
権利者: 国立大学法人鹿児島大学  
種類: 特許  
番号: 特願 2008-256620  
出願年月日: 2008. 10. 1  
国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/chem/IMCB-8ken-HP/Index.html>

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

橋本 祐一 (HASHIMOTO YUICHI)  
東京大学・分子細胞生物学研究所・教授  
研究者番号: 90164798

##### (2) 研究分担者

小林 久芳 (KOBAYASHI HISAYOSHI)  
東京大学・分子細胞生物学研究所・助教  
研究者番号: 80225531  
(H17→H20: 連携研究者)

野口 友美 (NOGUCHI TOMOMI)  
東京大学・分子細胞生物学研究所・技術  
職員  
研究者番号: 20401284  
(H18→H20: 連携研究者)