

研究テーマ

P-糖タンパク質との親和性を利用した多剤耐性抑制剤の開発研究

1. はじめに

薬剤応答性の後退はがんの化学療法において重大な問題となっており、抗がん剤についても薬剤耐性の克服は大きな課題となっている。例えば薬剤耐性を持たないがん細胞に対して強い抗がん作用を有するタキソールも、薬剤耐性を持ったがん細胞に対しては活性が著しく低下する(in vitro で約 200 分の 1)。様々な薬剤に対する耐性は、P-糖タンパク質の薬剤排出が原因の一つとされており、この P-糖タンパク質の機能を抑えることで多剤耐性が克服できると考えられる。そこで P-糖タンパク質と高い親和性を持ち、かつ細胞毒性を示さない化合物が多剤耐性抑制剤として有効であり、抗がん剤と併用することにより抗がん剤本来の機能を回復できると考えた。

2. 方法

タキソール(1)の抗がん活性に寄与する官能基を除いた化合物やタキソールの C 環部を芳香環とした C-アロマタキサン化合物は、多剤耐性抑制(Multi Drug Resistant)活性を有することが報告されており、多剤耐性抑制剤のリード化合物として期待される[1]。実際にわれわれは C-アロマタキサン骨格の B 環部について炭素 8 員環骨格だけでなく、9 および 10 員環エーテル骨格について P-糖タンパク質に対する親和性を検討し、9 員環エーテル骨格を有する化合物 2 が P-糖タンパク質に対し高い親和性を持ち、多剤耐性抑制活性を示すことを明らかにしている[2]。本研究ではタキソールの構造に注目し、i) テンプレート上の 2, 13 位へ疎水性官能基を導入して P-糖タンパク質に対する親和性を高めた。すなわち、タキソールの側鎖である *N*-ベンゾイルフェニルイソセリン基およびベンゾイル基を導入した化合物 3 を合成し、P-糖タンパク質との親和性を評価し、抗がん剤に耐性をもつがん細胞に対する多剤耐性抑制効果を検討した。また ii) タキソールの 7 位に相当する位置に官能基を導入できるような化合物 4 を合成した。

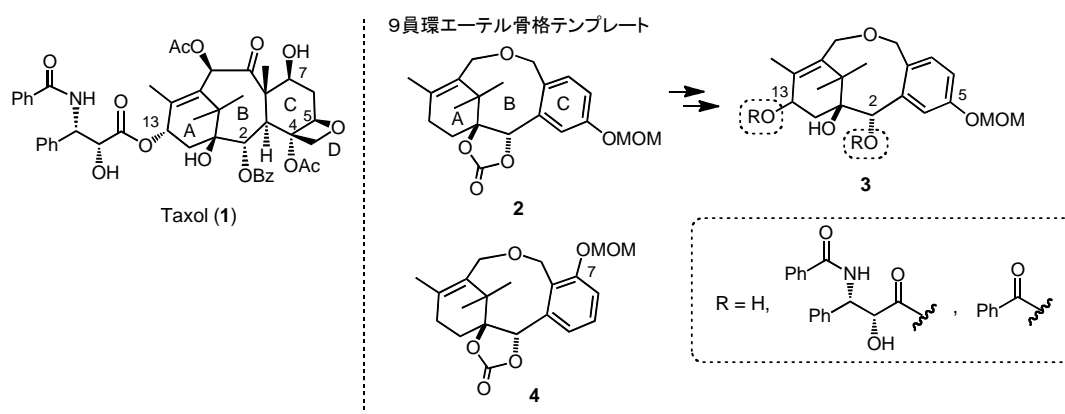


図 1 細胞毒性をもたない多剤耐性抑制剤の創製

3. 研究成果

既存のA環ユニット5と芳香環に適切に官能基を導入したアルデヒド6とのカップリングの後、1,2位のジオールを立体選択的に導入し、7を得た(図2)。ジオールを炭酸エステルに変換し、9員環の環化前駆体8へ導

いた。8についてNaHを用いた分子内エーテル化反応により、構築が難しいとされる9員環を高収率で構築することに成功し、9員環テンプレート2を得た。また、7位にフェノール系水酸基を有する芳香族アルデヒド9について同様に合成を行い、9員環テンプレート4を得ることに成功した。続いて、化合物2についてアリル位の酸化を行い、13位に水酸基を有する誘導体を合成した。これらを用いて、2級水酸基をベンゾイル化あるいは、タキソールの側鎖と縮合し、図3に示す化合物3a-3i [R = (2*S*,3*S*)-PhCH(NHBz)CH(OH)C=O]の合成を完了した。

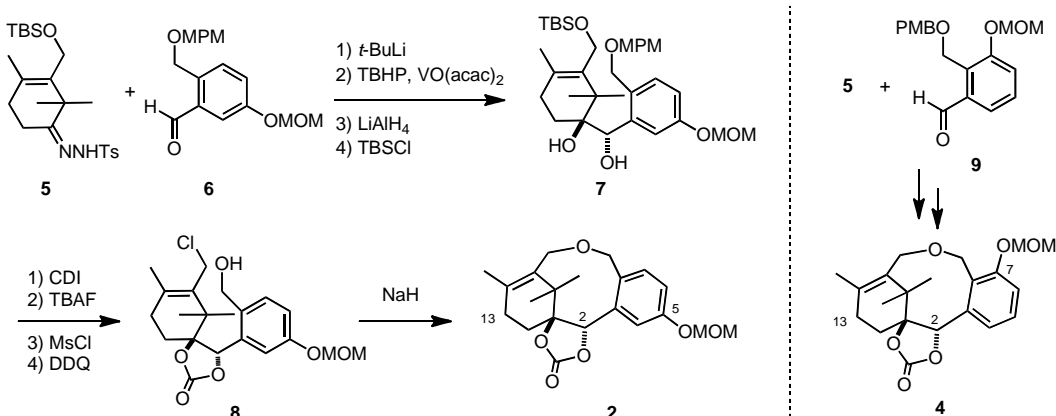


図2 9員環骨格テンプレート2および4の合成

4. 評価

これらについて、膜タンパクを用いたATPase活性評価を行い、P糖タンパクとの親和性を評価するとともに、

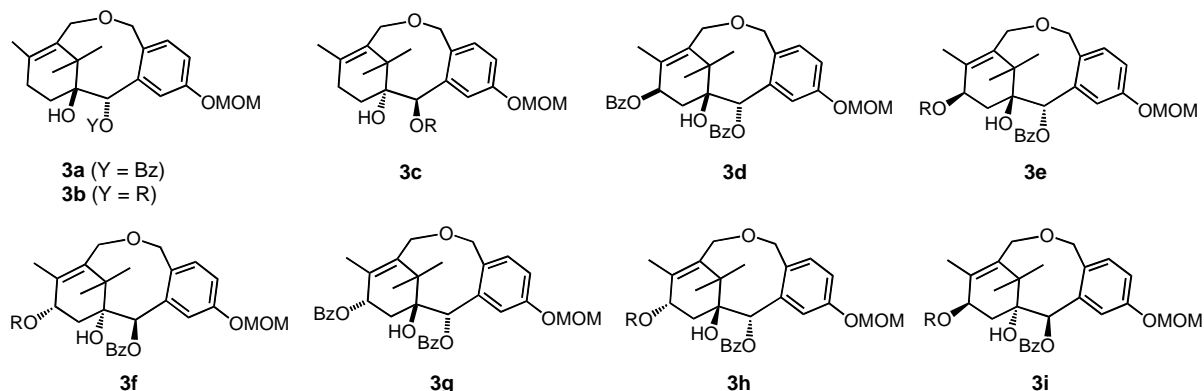


図3 多剤耐性抑制剤を目指し合成した誘導体3a-3i

細胞毒性を調べた。その結果、すべての化合物について既往のverapamilに比べP糖タンパク質への高い親和性が確認され、多剤耐性抑制剤としての可能性が示唆された。一方、癌細胞に対する細胞毒性については3dがIC₅₀ 2 μMで毒性を示した他、3hおよび3iは耐性をもつ癌細胞に対してもIC₅₀ 8 μMで細胞毒性を示した。この結果は興味深い、細胞毒性をもたない多剤耐性抑制剤を求めているので、その他の誘導体について多剤耐性抑制活性の評価を行った。耐性をもつKB-G2細胞に対し、誘導体3を細胞毒性がでない濃度で添加した時の、タキソールの細胞毒性を評価した。その結果、3eが最も高い多剤耐性抑制効果を示し、50 μM添加時に、98%のタキソールの抗ガン活性の回復が見られた。その効果はジアステレオマーである3fより強いことがわかった。この結果から、テンプレート骨格2に対し、2位にタキソールの側鎖を導入するよりも13位の方が効果的であり、タキソール(1)では側鎖は13α-水酸基と結合しているのに対し、13β-水酸基に側鎖を導入したものが、よい多剤抑制活性を示したことはとても興味深い。今後、タキソールとは異なる側

鎖置換基を導入すること、および今回合成したテンプレート化合物4を基に、7位水酸基に対し官能基を導入することにより、さらに効果的な多剤耐性抑制効果をもつ化合物を目指す予定である。

5. 参考文献

- [1] K. Morihara, T. Nishimori, H. Kusama, Y. Horiguchi, I. Kuwajima, T. Tsuruo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2973.
- [2] T. Takahashi, K. Nakai, T. Doi, M. Yasunaga, H. Nakagawa, T. Ishikawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2601.