

Arctigenin をリード化合物とした新規メカニズムに基づく 膵臓がん治療薬の合成化学的アプローチ

申請代表者	豊岡 尚樹	富山大学大学院理工学研究部（工学）	教授
所内共同研究者	手塚 康弘	資源開発部門 化学応用分野	准教授
〃	Suresh Awale	テニュアトラック推進特区 天然物創薬分野	特命助教

■背景・目的

正常組織は、血流によって供給される酸素や栄養を利用して生存・増殖している。この事は、がん細胞においても同じであるが、多くの固形がんの中心部では血管から遠ざかるために十分な血流が得られず、低酸素・低栄養状態になっている事が多い。一方、多くのがんでは血流が少なく低酸素・低栄養状態になっているものほど悪性である事が知られている。さらに、がん細胞は血流の少ないリンパ節に転移しても増殖を止める事が無い。これらの事実は、がん細胞には正常細胞が生存し得ない環境にも適応する能力が内包されている事を示している。膵臓がんは、最も致死率の高いがんであり、その画期的な化学療法剤の開発が強く望まれている。現在ゲムシタビン（ジェムザール）が第一選択薬として臨床利用されているが、過去 10 年間でゲムシタビンを超える薬剤は登場していないのが現状である。このような背景から我々は、全く新しい作用機序に基づく新規膵臓がん治療薬の開発を目指した。

■結果・考察

国立がんセンター東病院の江角らは、栄養飢餓耐性が特殊なエネルギー代謝で成り立っていることを生化学的・分子生物学的に解析し、エネルギー産生機構の変化であることを突き止め、栄養状態の良いときには毒性を示さず栄養状態の悪いときにはのみ毒性を示す物質（飢餓選択的毒性を示す物質）の簡便なスクリーニング法を考案した。このスクリーニング法により、富山大学和漢医薬学研究所の門田らの研究グループにより 500 種を超える薬用植物を用いた探索が行われた結果、漢方薬“牛蒡子”から arctigenin が代表的膵臓がん細胞である PANC-1 に対して飢餓選択的毒性を示すことが見出された。また、arctigenin の腸内細菌等での代謝産物であるデメチル化合物 1～4 にはこのような飢餓選択的毒性がないことも判明している。(Figure 1) これらの知見を基に今回、この arctigenin をリード化合物とした合成化学的アプローチによる新規膵臓がん治療薬開発を検討した。まず arctigenin の 3' 位のメトキシ基の変換を行った。(Scheme 1) その結果この位置の置換基が変わるだけで飢餓選択的毒性が大きく左右されることがわかった。(Figure 2) そこで残る 2 つのメトキシ基の変換を自在にできる合成経路を考案した。(Figure 3) 実際の合成は市販のアルデヒド (9) から開始した。立体障害の少ない水酸基をベンジル基で保護して 10 とし、残る水酸基を MOM 基で保護し 11 とした。アルデヒド部を還元してアルコール 12 へ導きクロル体を経由してマロン酸エチルと反応させジエステル 13 を合成した。次いでリパーゼ触媒トランスエステル化により高エナンチオ選択的にモノアセテート (14) へ導いた。さらにメシル体 (15) を経由しシアノ化、加水分解、ラクトン化により鍵中間体 (17) の構築に成功した。ラクトン (17) を順次アルキル化して 4 種の間mediate (19c～f) を合成した。(Scheme 2) 一方、アルキル化剤 (20a, b) を Scheme 3 に示す経路により合成した。最後にラクトン

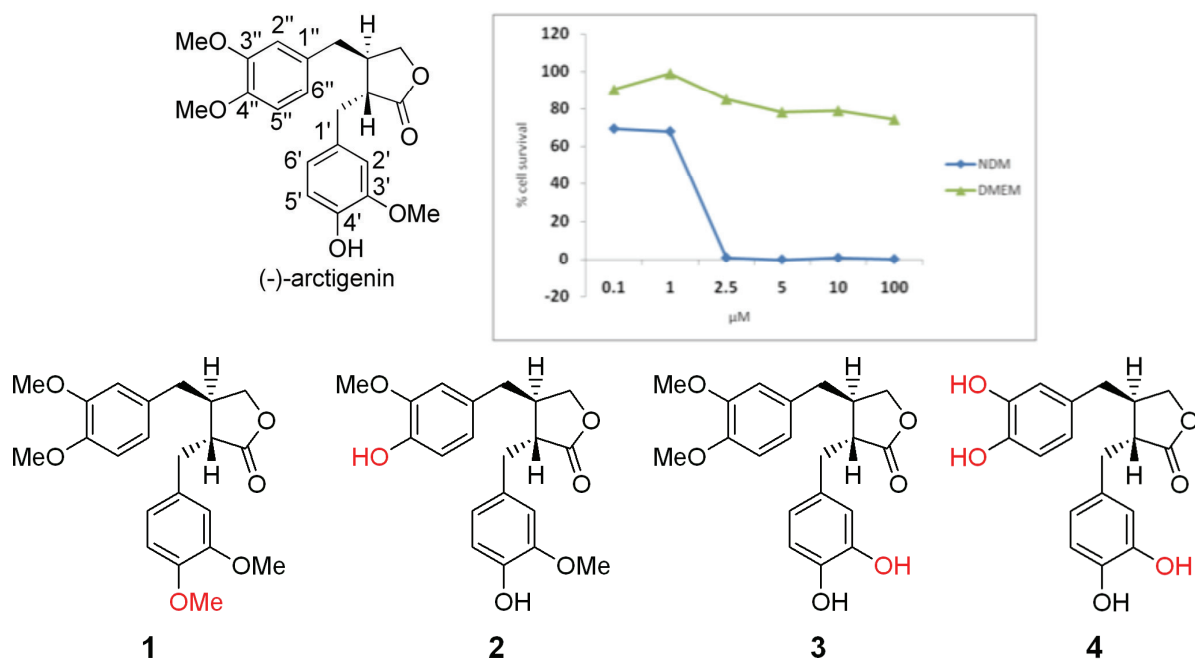
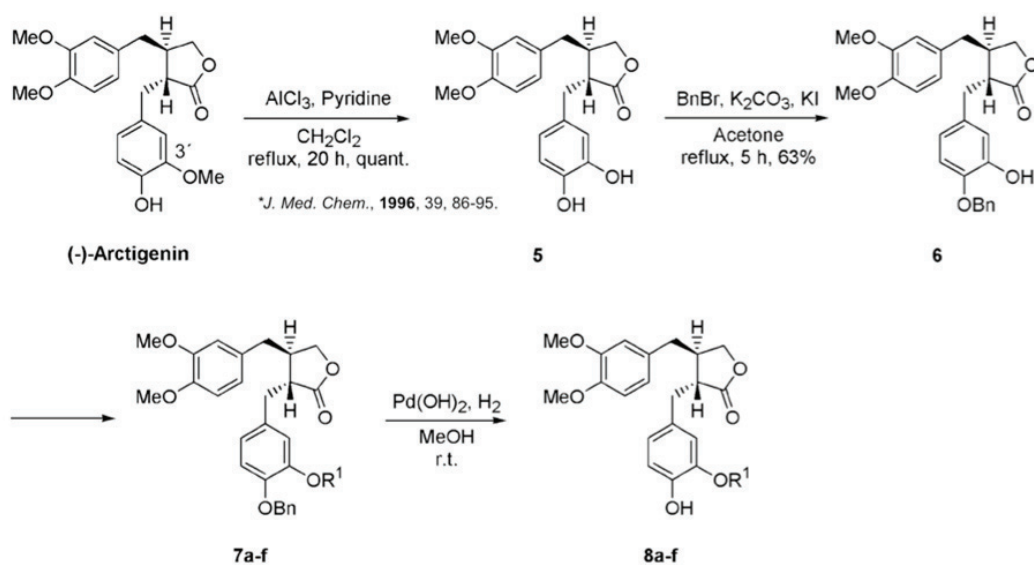


Figure 1



Scheme 1

(19c ~ f) の a 位にアルキル化剤 (20a, b) を用いてアルキル化し, 23a ~ f を合成し脱ベンジル保護により目的の arctigenin 誘導体 (24a ~ f) の合成を完了した。(Scheme 4)

合成した arctigenin 誘導体 (24a ~ f) の *in vitro* における飢餓選択的毒性活性評価を行ったところ, 24a, 24d, および 24f に arctigenin に匹敵するかそれを上回る活性が認められた。(Figure 4 & 5) 最後にトリエチル誘導体 (24f) を用いてヌードマウスに膵臓がん細胞である CAPAN-1 を移植したゼノグラフト膵臓がんモデルを用いた *in vivo* での活性評価を検討した。その結果, 24f が arctigenin よりも腫瘍の最終重量を有意に縮小していることが判明した。(Figure 6)

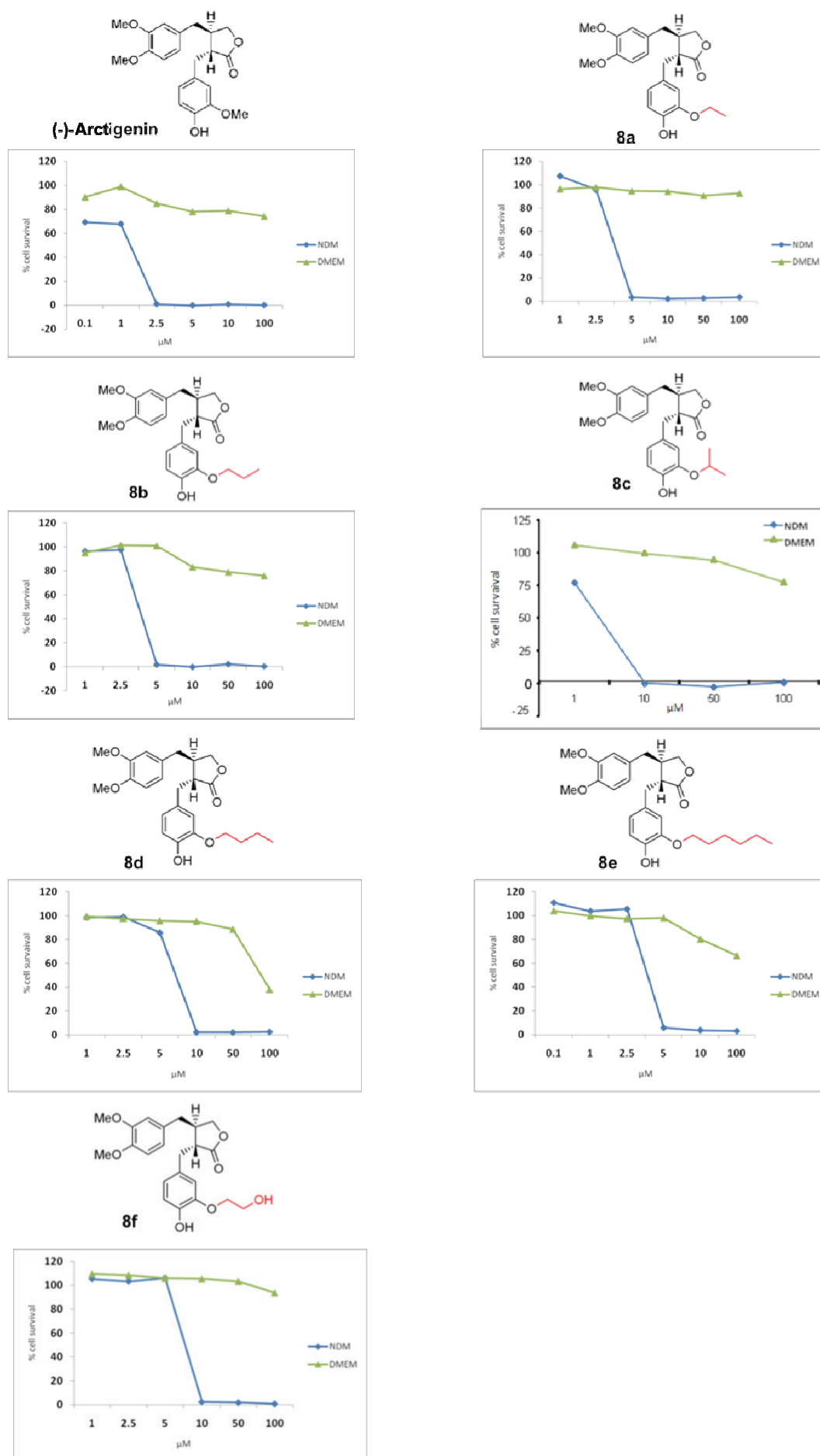


Figure 2

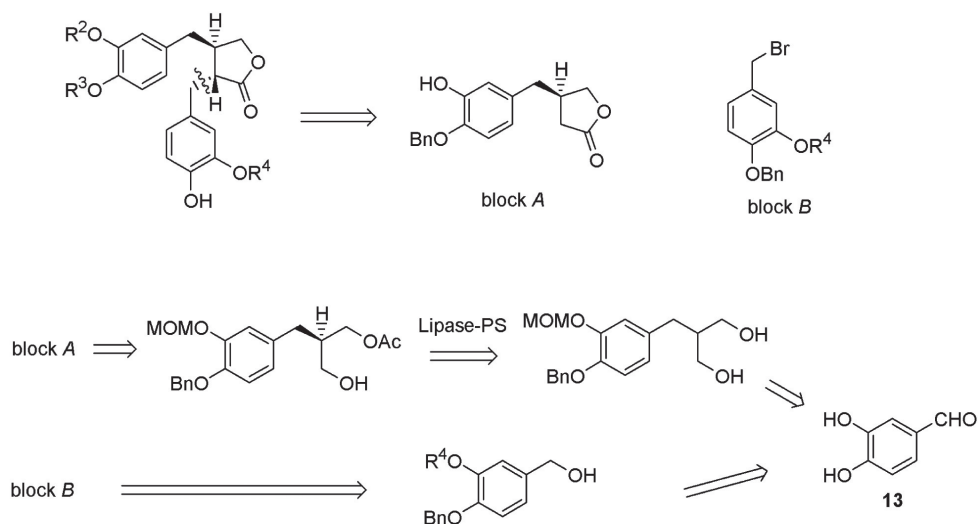
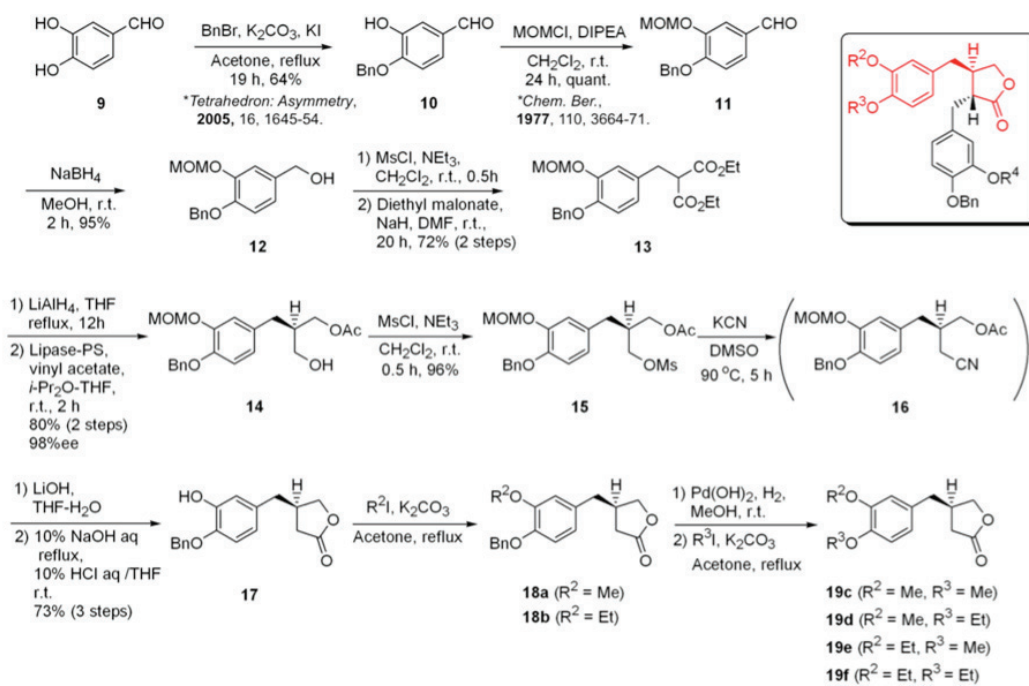
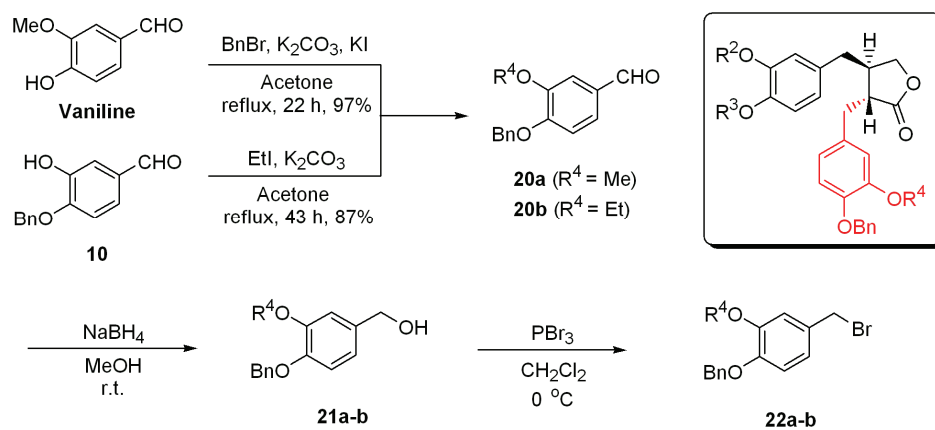


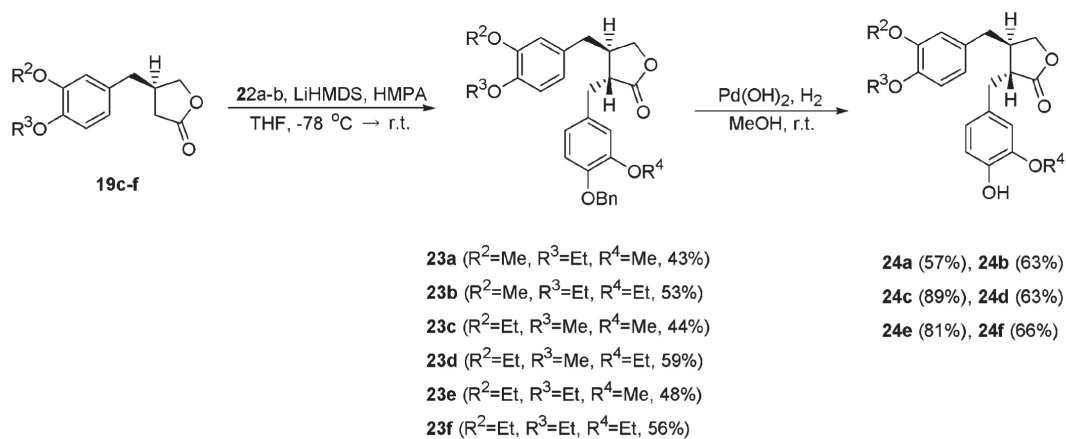
Figure 3



Scheme 2



Scheme 3



Scheme 4

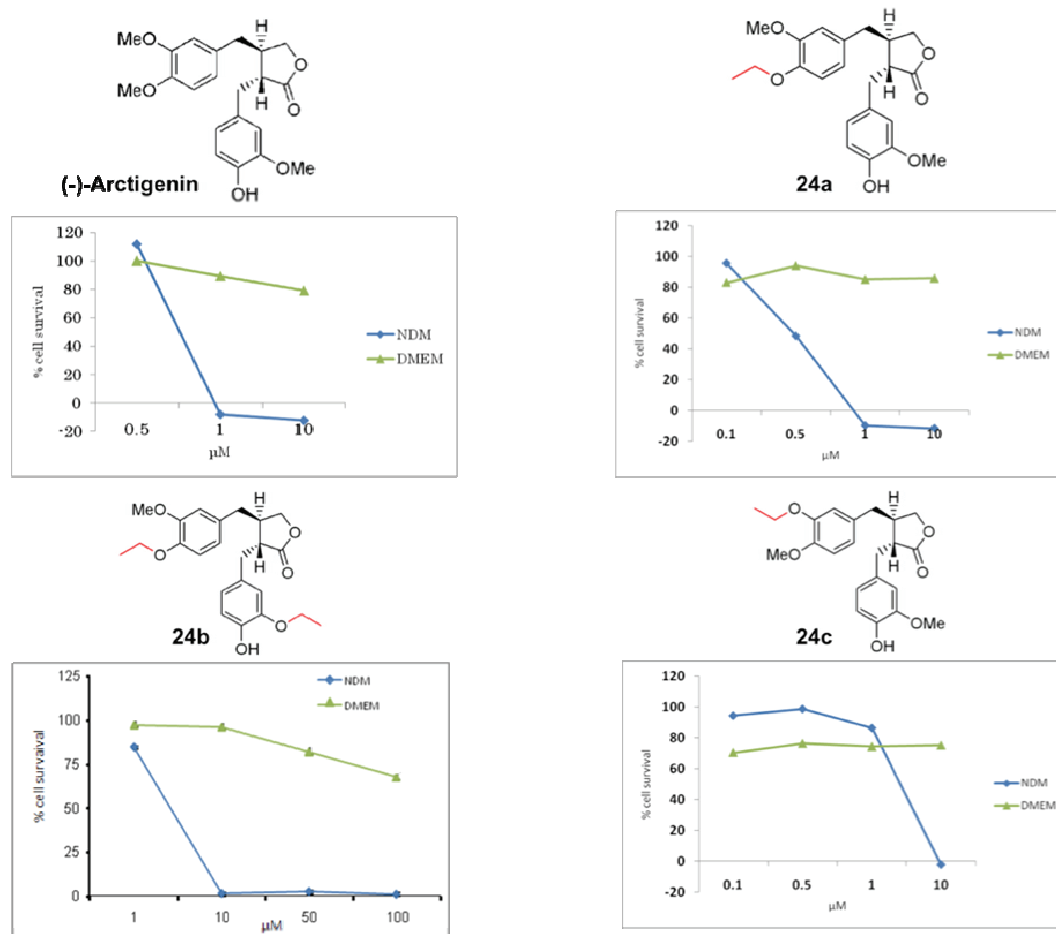


Figure 4

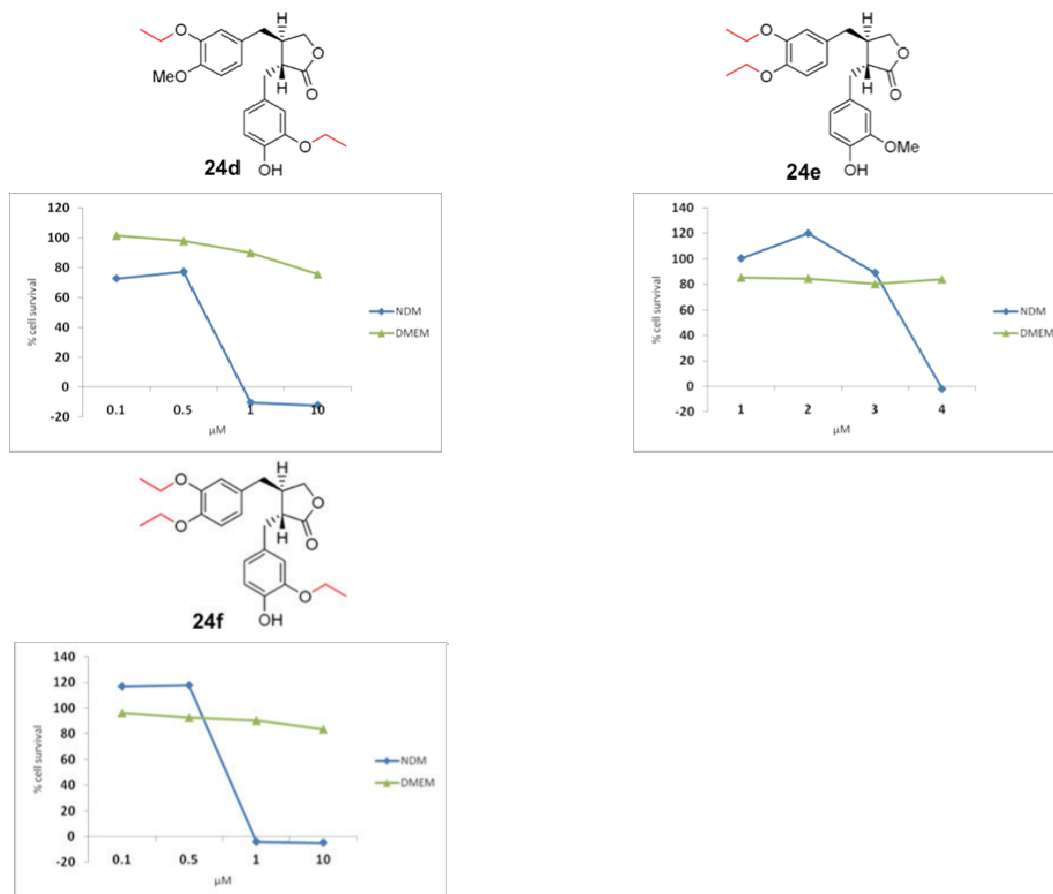


Figure 5

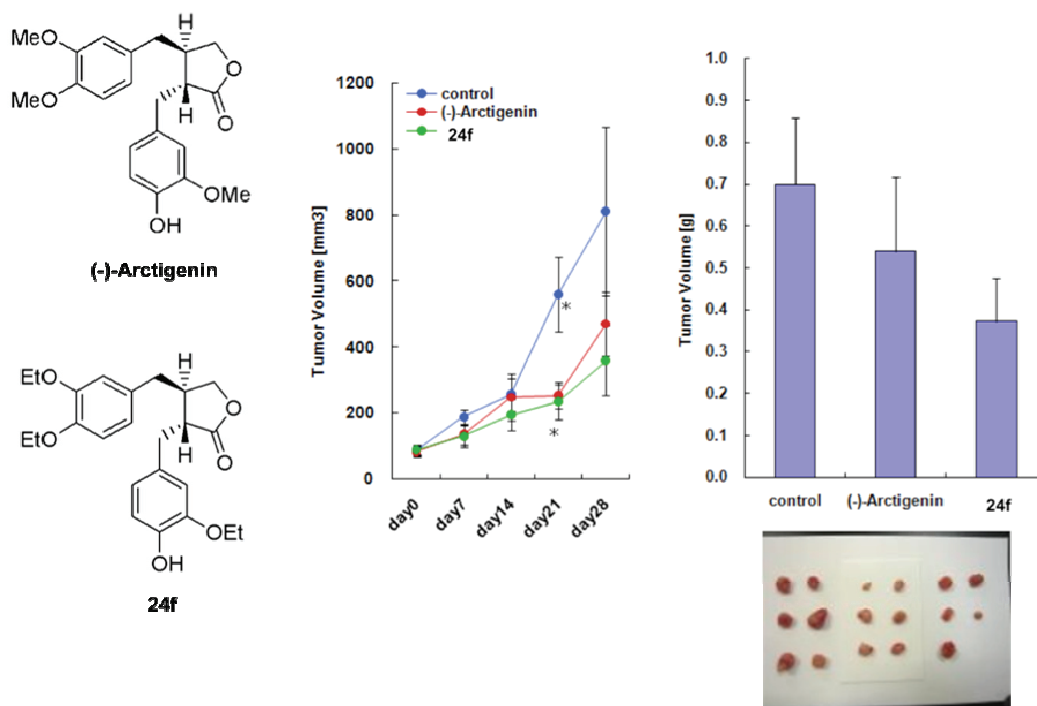


Figure 6

■結論

今回, arctigenin をリード化合物とした新規メカニズム（飢餓選択的毒性）に基づく膵臓がん治療薬の開発研究を有機合成化学的アプローチにより展開し, 12 種類の誘導体を新規化合物として合成に成功した。その結果, 3 つ存在するメトキシ基の変換により, *in vitro* において飢餓選択的毒性が大きく左右されることが判明した。また, 合成した誘導体のうち, **24a**, **24d**, および **24f** はリード化合物である arctigenin に匹敵するかあるいはそれを上回る飢餓選択的毒性を示すことを明らかにした。トリエチル体 (**24f**) は CAPAN-1 膵臓がん細胞を移植したゼノグラフト膵臓がんモデルを用いた *in vivo* での活性評価において, arctigenin を上回る腫瘍の最終重量の縮小効果を示すことも明らかにした。これらの結果は, メトキシ基のさらなる変換によりさらに優れた誘導体の創製を示唆するものであり, 今後さらに検討したいと考えている。