

平成24年4月24日提出

対象研究テーマ：Pim キナーゼを分子標的とした治療法の開発

研究期間：2011年4月1日～2012年3月31日

研究題目：Pim キナーゼ阻害剤の抗腫瘍剤としての開発研究

研究代表者：東京大学創薬オープンイノベーションセンター 特任教授 岡部隆義

研究成果の概要：

Pim キナーゼ阻害剤プロジェクトにおいて、Pim-3 キナーゼを強力に阻害する化合物を見出した。本阻害剤は Pim-3 が高発現しているヒト膵臓がん細胞株の増殖を *in vitro* で抑えただけでなく、*in vivo* でも増殖抑制効果を示した。

研究分野：がん分子標的治療

キーワード：Pim-1 キナーゼ、Pim-3 キナーゼ、膵臓がん

1. 研究開始当初の背景

Pim-1 キナーゼはある種の白血病や前立腺癌で高発現しており、アポトーシスや細胞周期制御に関わるタンパク質をリン酸化することにより、細胞の癌化やがん細胞の増悪、抗がん剤への抵抗性などを促進するセリン/スレオニン・キナーゼである (Cell, 37, pp. 141-150, 1984; EMBO J., 4, pp. 1793-1798, 1985; The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 37, pp. 726-730, 2005; European Journal of Cancer, 44, pp. 2144-2151, 2008)。

一方 Pim-3 キナーゼは肝臓がんや膵臓がんでは恒常的に発現していることが知られており、アポトーシスを抑制していると考えられている (Int J Cancer, 114, pp20-218, 2005; Cancer Res. 66, pp6741-6747, 2006, Cancer Sci., 98, pp321-328, 2007)。

Pim キナーゼ阻害剤はこれまでに欧米のバイオベンチャー、メガファーマよりいくつかの化合物が発表されている。しかしながらいずれの化合物も阻害活性の強さ、選択性の点から充分ではない。また現時点で臨床試験段階にある薬剤はない (SuperGen の SGI-1776 は PhI にあったが、2010 年 11 月心毒性のためドロップした)。

膵臓がんは極めて予後が悪く、難治療腫瘍の代表である。標準治療薬はゲムシタビンであるがその奏成功率は 10-20% と低く、新しい治療薬の開発が求められている。このような現況下、Pim-3 キナーゼ阻害という新しい切り口で膵臓がんをはじめとする各種腫瘍の治

療薬を開発することには社会的要請がある。

2. 研究の目的

本研究は上述の Pim-1 および Pim-3 の特徴的な作用から、Pim キナーゼを抗腫瘍剤開発のターゲットとしてとらえ、その選択的な阻害剤を合成、評価することにより治療薬の開発を目指すものである。

3. 研究の方法

これまで我々は Pim キナーゼ阻害剤を Pim-1 キナーゼ阻害の観点から白血病を治療ターゲットとして評価を進めてきた。本研究では Pim-3 阻害剤/膵臓がん治療薬の観点から、以下のように研究を進めた。

①化合物の Pim-1、Pim-3、FLT3 (ref.) キナーゼに対する酵素阻害活性を mobility shift assay を用いて評価する。

②代表的な化合物についてキナーゼプロファイリングを行う。

③代表的な化合物について代謝安定性、CYP 阻害、経口吸収性などを評価する。

④Pim-3 阻害活性を有する化合物について L3. pl6、MiaPaca-2 などのヒト膵臓がん細胞株の *in vitro* での細胞増殖を検討し、それぞれの化合物の IC₅₀ を決定する。

⑤ヒト膵臓がん細胞株を接種したヌードマウスに対して、上記の検討で細胞増殖抑制効果が認められた化合物を IC₅₀ を勘案した用量で投与した時の、マウス個体内での細胞増殖抑制作用を検討する。

⑥上記の検討時において、マウスの血液を採取し、血液学的ならびに血液生化学的に検査するとともに、脳・心臓・肺臓・肝臓・腎臓

などの臓器を採取し、病理組織学的に検査し、副作用の有無を検討する。

4. 研究成果

新規に合成した化合物を含め、44化合物について Pim-3 阻害活性を測定した。IC50 値は 0.6nM から 2000 nM 超であった。Pim-3 阻害活性の強かった化合物の 1 つ、TPC-053 (IC50 : 4.5nM) がヒト膵臓がん細胞株 PCI66 の増殖を *in vitro* で抑制したので、大量に合成し、ヌードマウス内での増殖抑制効果を検討した。TPC-053 は 20mg/kg 及び 30mg/kg の投与量で、毒性を示すことなく PCI66 細胞の増殖を有意に抑制した。

今後は、化合物の最適化を進めるとともに、*vivo* での投与方法の検討も行い、膵臓がん治療薬の開発に向けて、さらに研究を進めて行く予定である。

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 2 件)

1. Keiko Tsuganezawa, Hisami Watanabe, Lorien Parker, Hitomi Yuki, Shigenao Taruya, Yukari Nakagawa, Daisuke Kamei, Masumi Mori, Naoko Ogawa, Yuri Tomabechi, Noriko Handa, Teruki Honma, Shigeyuki Yokoyama, Hirotatsu Kojima, Takayoshi Okabe, Tetsuo Nagano, Akiko Tanaka
A Novel Pim-1 Kinase Inhibitor Targeting Residues That Bind the Substrate Peptide. *Journal of Molecular Biology*. 417(3), 240-252 (2012).

2. Hirofumi Nakano, Nae Saito, Lorien Parker, Yukio Tada, Masanao Abe, Keiko Tsuganezawa, Shigeyuki Yokoyama, Akiko Tanaka, Hirotatsu Kojima, Takayoshi Okabe, and Tetsuo Nagano
Rational evolution of a novel type of potent and selective PIM1 kinase inhibitor from a screening-hit compound. *Journal of Medicinal Chemistry*, in press

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)
WO 2011/136319 「抗がん剤」

○取得状況 (計 0 件)

[その他]
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者
東京大学創薬オープンイノベーションセンター・特任教授 岡部隆義

(2) 研究分担者
東京大学創薬オープンイノベーションセンター・特任研究員 中野浩史
東京大学創薬オープンイノベーションセンター・特任研究員 齊藤奈英

(3) 本研究所担当者
分子生体応答・教授 向田直史