

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：2012年4月1日～2013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：

昨年度に引き続き、Pimキナーゼ阻害剤を合成し *in vitro* 評価を進めた。Pim3 が高発現しているヒト膵臓がん細胞株の増殖を IC₅₀ 値 0.5 μM 以下で抑制する化合物を見出した。

研究分野：がん分子標的治療

キーワード：Pim1 キナーゼ、Pim3 キナーゼ、膵臓がん

1. 研究開始当初の背景

Pim1 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 Pim3 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, pp. 20-218, 2005; Cancer Res. 66, pp. 6741-6747, 2006; Cancer Sci., 98, pp. 321-328, 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。また本研究開始現時点で臨床試験段階にある薬剤はない (2012 年に入ってから AstraZeneca が AZD-1208, Novartis が LGH-447 でそれぞれ Phase I を開始した)。

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、Pim3 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 Pim1 および Pim3 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 Pim1 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 Pim3 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 Pim1、Pim3、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。
- ④ Pim3 阻害活性を有する化合物について L3.6pl、MiaPaca-2、PANC-1 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。

4. 研究成果

新規に合成した 77 化合物について Pim3 阻害活性を測定した。IC₅₀ 値は 0.5 nM から 2000 nM 超であった。構造最適化上キーとなる化合物についてはキナーゼプロファイリング (450 種以上のキナーゼについて 5 化合物)、*in vitro* ADMET 試験 (溶解性、CYP 阻害、ミクロゾーム代謝安定性、経口吸収性、h ERG

阻害などについて9化合物)を行った。また Pim3 阻害活性が良好であった 11 化合物についてヒト膵臓がん細胞株L3. 6pl、MiaPaca-2、PANC-1 に対する細胞増殖抑制を調べた。2 化合物が 3 種の細胞についてIC₅₀値 0.5μM 以下の強い活性を示した。

今後は、化合物の最適化合成をさらに進めるとともに、細胞増殖抑制試験で活性の強かった上記化合物について vivo での投与方法を詳細に検討し、膵臓がん治療薬の開発に向けて、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 1 件)

1. 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. J. Med. Chem., 55 (11), 5151-5164 (2012).

[学会発表] (計 2 件)

1. Hirofumi Nakano, Nae Saito, Lorien Parker, Yukio Tada, Masanao Abe, Keiko Tsuganezawa, Shigeyuki Yokoyama, Akiko Tanaka, Hirotatsu Kojima, Takayoshi Okabe, Tetsuo Nagano

DISCOVERY OF A POTENT AND SELECTIVE PIM1 INHIBITOR BY RATIONAL COMPOUND EVOLUTION
EFMC-ISMIC 2012 (ベルリン、2012年9月)

2. Shingo Kondo, Junko Mitsuhashi, Kazuhiko Katayama, Kohji Noguchi, Hirofumi Nakano, Takayoshi Okabe, Yoshikazu Sugimoto

Antitumor activity of a new Pim kinase inhibitor

第 71 回日本癌学会学術総会(札幌市、2012年9月)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

WO 2011/136319 「抗がん剤」

EP2565192 “ANTICANCER AGENT”

○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

特任講師 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