

博 士 論 文 要 旨

研究題目 (注：欧文名、和文名の順で両方記入すること)

Design and synthesis of prostate cancer antigen-1 (PCA-1/ALKBH3) inhibitors as anti-prostate cancer drugs (前立腺がん治療薬を目指した新規PCA-1阻害剤の探索合成)

兵庫医療大学大学院薬学研究科

医療薬学専攻

創薬化学 (指導教員 田中 明人)

氏 名 中尾周平

(注：研究目的、研究方法、研究結果、考察等について具体的に的確に記入すること)

【研究目的】

Prostate cancer antigen (PCA)-1 は、前立腺肥大患者においてはほとんど発現せず、前立腺がん患者の細胞において選択的に高発現する当該がんの予後因子として見出されている。PCA-1 は DNA/RNA 塩基の脱メチル化酵素の一つであり、siRNA による PCA-1 の発現抑制によって *in vitro* および *in vivo* における前立腺がん由来細胞 DU145 の増殖を抑制する。PCA-1 発見者の辻川らは更に PCA-1 酵素活性の評価系構築に成功し、ベンゾイミダゾールピラゾール構造を有する誘導体に PCA-1 酵素阻害活性を見出すことに成功した。しかし、当該化合物は PCA-1 活性を 10 μM で 88%抑制するにも拘らず、前立腺がん細胞 DU145 増殖抑制活性が低いものであったため、細胞レベルでの活性増強を目指し研究を行った。

【研究方法】

ヒット化合物の構造活性相関検討を行い、活性必須部位を同定し、さらなる構造展開を行うことによって目的とする化合物を見出した。本研究で合成した誘導体の評価は、PCA-1 及び前立腺がん細胞増殖抑制効果の *in vitro* 評価、ラットを用いた誘導体の血中濃度測定、xenograft モデルを用いた *in vivo* での前立腺がん増殖抑制効果などの評価で行った。

【研究結果】

世界で最初の低分子 PCA-1 阻害化合物として 1-(5-Methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-4-benzyl-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-ol (HUHS015) を得ることに成功した。HUHS015 は、PCA-1 酵素阻害活性が $\text{IC}_{50}=0.67 \mu\text{M}$ 、DU145 細胞増殖抑制作用が $\text{IC}_{50}=6.2 \mu\text{M}$ であり、xenograft モデルにおいても有効であった (32 mg/kg, sc 投与)。また、一定の経口吸収性も認められた。

【考察】

構造活性相関検討から、ヒット化合物のベンゾイミダゾール環は PCA-1 阻害活性に必須構造であること、ピラゾール環 4 位の置換は大きな活性の変動がなく、この部位への結合における PCA-1 の認識は厳密ではないことなどの情報を得る事ができた。Xenograft モデルの評価結果から、HUHS015 は 1 週間程度の期間であるが腫瘍増殖を抑制した。また、マウス体重増加変化を含め、投与期間中の目立った副作用・毒性は認められなかった。詳細は本文に示す。

フォントは MS 明朝体、サイズは 10.5 ポイント、行間は 1 行で、この用紙 1 枚に収まる様 (1,000 字程度) 記入すること。