

## 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)

Research for Discovery of Novel PCA-1 Inhibitor for Hormone-Refractory Prostate Cancers  
～ Structure-Metabolic Stability Relationship Study on a Known PCA-1 Inhibitor HUHS015 and  
its Derivatives～ (臨床で有効なホルモン非依存性前立腺がん治療薬の創製研究～体内安定性を考慮  
した評価系構築と新規 PCA-1 阻害薬創製～)

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 上田 昌宏

(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発現量が少なく、前立腺がん患者の細胞において高発現する予後因子の一つとして臨床から見出された。その後の検討から、PCA-1 は DNA/RNA の脱メチル化酵素の一つであり、新規抗がん剤ターゲットとして注目されている。我々はすでに世界初の PCA-1 阻害薬 HUHS015 を見出しているが、*in vivo* 効果向上を目指し、本研究を行った。

【研究方法】 HUHS015 の *in vivo* における低効果の要因を探索したところ、ラット経口試験において血中濃度が低く、*in vitro* における肝ホモジネート混合物 S9mix による検討から、HUHS015 は早期に肝で代謝されることが判明したため、従来 of PCA-1 阻害活性評価に、S9mix 安定性試験やラットの血中濃度測定試験を加味したスクリーニング系を構築し、新たな構造展開を行った。

【研究結果】 S9mix 安定性に関する構造活性の結果、薬物動態的性質が改善された新規化合物 1-(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-3-methyl-4-phenyl-1H-pyrazol-5-ol を創出することに成功した。当該化合物は、S9mix 中での残存率が 71% と HUHS015 (同 42%) に比べ改善し、経口吸収後 1 時間後の血中濃度も 10mg/kg 投与で 0.73  $\mu$ g/mL と 32mg/kg 投与の HUHS015 (同 0.08  $\mu$ g/mL) に比べ大幅に改善した。PCA-1 酵素阻害活性は IC<sub>50</sub>=2.9  $\mu$ M と HUHS015 (同 0.7  $\mu$ M) に少し劣るが、10  $\mu$ M における DU145 細胞増殖抑制率 77% は HUHS015 (同 54%) と改善した。Xenograft モデルの結果、同化合物 32 mg/kg(s.c.投与、29 日間)の腫瘍増殖抑制効果は、臨床標準治療薬ドセタキセルに比べ有意差はつかなかったが、やや強い抑制効果を示した。また、副作用は control と同じく、観測されなかった。

【考察】 構造活性相関検討からベンズイミダゾール環のメチル基、ピラゾール環のベンジル基が代謝を受けることを推察し、1-(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-3-methyl-4-phenyl-1H-pyrazol-5-ol の創出に成功した。当該化合物は、経口投与後高い血中濃度を示し、HUHS015 に比べ高く、xenograft モデルにおいても、長期間 HUHS015 より優れた腫瘍増殖抑制効果を示した。なお、この抑制効果は、ホルモン抵抗性前立腺がんの標準治療薬ドセタキセルより優れる化合物である可能性が示唆され、今後の発展が期待された。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。