

研究区分		一般共同研究
研究課題		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	所属・職名・氏名	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
研究分担者	所属・職名・氏名	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
	所属・職名・氏名	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・長谷川司
受入担当教員	職名・氏名	教授・向田直史
【研究目的】	<p>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/トレオニン・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)。</p> <p>一方 Pim3 キナーゼは肝臓がんや膵臓がんで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)。</p> <p>本研究は上記の 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。</p>	
【研究内容・成果】	<p>東京大学創薬オープンイノベーションセンターは Pim キナーゼ阻害剤の合成、キナーゼ阻害活性の評価、及び基礎的な ADMET 試験を担当した。具体的には</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ アザインダゾール化合物を中心に主にADMET特性の向上をめざして化合物合成を行った。 ・ Pim1、Pim3、FLT3 (ref.) キナーゼに対する酵素阻害活性を mobility shift assay を用いて評価した。 ・ ヒト白血病細胞 (MV4-11)、ヒト正常2倍体肺線維芽細胞 (WI-38) に対する in vitro での細胞増殖抑制試験を実施した。 ・ 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った。 ・ 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した。 <p>このようにして選択された化合物 #814、#816 の活性はそれぞれ Pim1 キナーゼに対して IC50 0.4 nM、0.6 nM、Pim3 キナーゼに対して IC50 0.4 nM、0.7 nM、MV4-11 細胞の増殖に対して IC50 5 nM、24 nM と極めて強力であった。</p> <p>次に本化合物について金沢大学がん進展制御研究所向田研究室で膵がん細胞株 Miapaca-2、PANC-1、L3.6pl に対する増殖抑制効果を調べた。化合物 #814、#816 はこれらの細胞に対しても IC50 0.2~0.4 μM と強い効果を示した。</p> <p>膵がん治療にはこれまでゲムシタビンが使われてきている。そこで Pim キナーゼ阻害剤とゲムシタビンとの併用効果を調べた。上記膵がん細胞株に種々の濃度のゲムシタビンと化合物 #814 あるいは #816 を加え 72 時間培養して、細胞増殖抑制への併用効果をアイソボログラムにより解析した。2 化合物とも Miapaca-2、PANC-1 細胞には相乗ないし相加効果を示した。一方 L3.6pl 細胞には拮抗作用を示す結果となった。試験に用いた Miapaca-2、PANC-1 細胞は膵がん細胞株の中でも Pim3 が高発現し (L3.6pl 細胞では低い) アポトーシス抵抗性になっていると考えられる。今回の知見は Pim キナーゼ阻害剤がゲムシタビンに対する薬剤感受性を回復させた点で今後の併用療法研究に繋がるものである。</p>	
【成果等】	【主な論文発表】	なし
	【学会発表】	古川 芳, 馬場 智久, <u>中野 浩史</u> , <u>岡部 隆義</u> , <u>向田 直史</u> :ゲムシタビンに対する耐性におけるセリン/スレオニン・キナーゼ Pim-3 の関与; 第 72 回日本癌学会学術総会 2013.10.3 横浜
	【その他特筆事項】	特許出願 「キナーゼ阻害剤」長野哲雄、 <u>中野浩史</u> 、 <u>長谷川司</u> 、齊藤奈英、小島宏建、 <u>岡部隆義</u> 、 <u>向田直史</u> (特願 2014-25781)