

公益財団法人富山第一銀行奨学財団

理事長 横田 格 殿

助成研究成果概要報告書

教育機関名 : 富山大学	助成金額 : 800 千円
研究代表者 : 岡田 卓哉	所属 : 学術研究部工学系
研究題目 : 画期的膵がん治療薬候補化合物の創製	職位 : 助教

研究概要

膵がんは自覚症状に乏しく、早期発見が困難であり、かつ5年生存率が依然として10%程度の最難治性固形がんである。膵がんは既存のほぼ全ての化学療法剤に対して抵抗性を示すことから、これまでにはないユニークなメカニズムに基づく治療薬の開発が急務である。膵がん細胞中、低栄養・低酸素、すなわち栄養飢餓状態におけるがん細胞がもっとも悪性度および転移能が高い。このようながん細胞を狙い撃ちする優れた栄養飢餓選択的毒性を示す化合物はユニークなメカニズムに基づく治療薬としてのみならず、作用機序の異なる既存の抗がん剤との併用効果に大きな期待が持たれ、多剤併用に新たな可能性を提供できる。そこで本研究では代表的ヒト膵がん細胞である PANC1 細胞に対して比較的強い栄養飢餓選択的毒性を示すコショウ主成分である pipernonaline (1, 図1) をリード化合物とした合成展開、構造—活性相関研究により、栄養飢餓選択的毒性を示す膵がん治療薬候補化合物の創製を目指す。

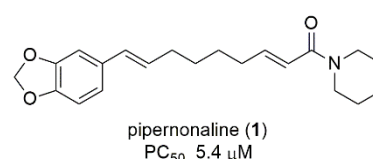


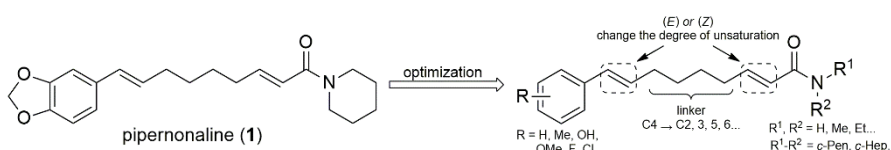
図1. pipernonaline (1) の構造

このようにがん細胞を狙い撃ちする優れた栄養飢餓選択的毒性を示す化合物はユニークなメカニズムに基づく治療薬としてのみならず、作用機序の異なる既存の抗がん剤との併用効果に大きな期待が持たれ、多剤併用に新たな可能性を提供できる。そこで本研究では代表的ヒト膵がん細胞である PANC1 細胞に対して比較的強い栄養飢餓選択的毒性を示すコショウ主成分である pipernonaline (1, 図1) をリード化合物とした合成展開、構造—活性相関研究により、栄養飢餓選択的毒性を示す膵がん治療薬候補化合物の創製を目指す。

成果要約

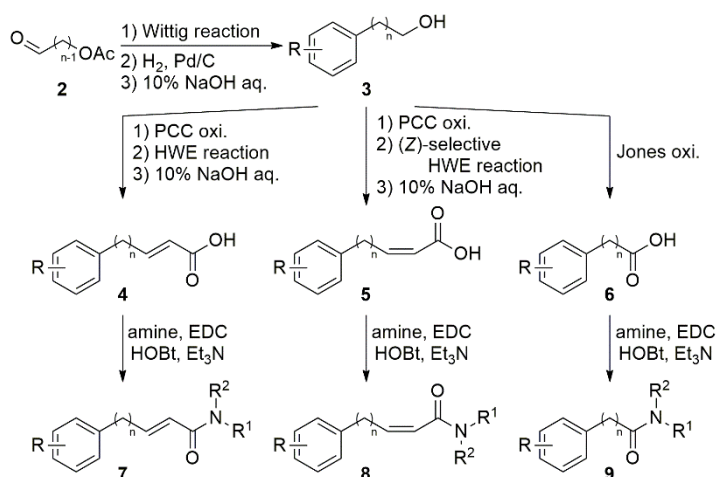
① 新規 pipernonaline (1) 誘導体のデザインおよび合成

pipernonaline (1) の構造を基に芳香環上の置換基およびその数や位置 (R)、またアミド窒素上の置換基 (R¹, R²)、



さらにオレフィンの (E)- および (Z)-構造やその必要性、リンカー炭素鎖の最適化を満たし得る新規 pipernonaline (1) 誘導体の合成経路を設計した (図2)。実際の合成経路の一例を以下に示す (スキーム1)。

文献既知のアルデヒド 2 に対して Wittig 反応後、生じたオレフィンを経接触還元、続いてアセチル基の除去を行うことでアルコール 3 を合成する。得られた 3 に対してそれぞれ HWE 反応、安藤法および Jones 酸化を用いることにより (E)-不飽和カルボン酸 4、(Z)-不飽和カルボン酸 5、飽和型カルボン酸 6 へと誘導する。最後に任意のアミンと縮合反応を行うことにより現在までに計 35 種類の新規 pipernonaline 誘導体 (7, 8, 9) を合成した。



スキーム1. 新規 pipernonaline 誘導体 (7, 8, 9) の合成

② 栄養飢餓選択的毒性を指標としたヒト膵がん細胞 PANC1 細胞を用いた試験

合成した計 35 種類の新規 pipernonaline 誘導体について代表的なヒト膵がん細胞である PANC1 細胞を用いた富栄養培地 (DMEM) および栄養飢餓培地 (NDM) における細胞毒性評価を行った。その結果、合成した誘導体の構造を比較することにより明確な構造—活性相関が明らかとなった。さらに pipernonaline (1) の PC₅₀ 値が 5.4 μM であるのに対して、合成した誘導体の中で最も強力な細胞毒性を示した化合物の PC₅₀ 値は 1.1 μM であり、栄養飢餓選択性も持ち合わせていることを確認した。今後、最も良好な細胞毒性を示した誘導体について、ゼノグラフトモデルマウスを用いた抗腫瘍活性評価を行うとともに、細胞毒性を示すメカニズムの解明についても行っていく予定である。

最後に本研究へ助成をいただきました富山第一銀行に深く感謝いたします。

研究成果 発表状況	<p>【雑誌論文、学会発表、図書、新聞掲載、作成 Web ページ、特許権等の出願・取得状況】</p> <p>以下 2 件にて学会発表予定</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 2021 年度 有機合成化学北陸セミナー (2021 年 10 月頃 開催予定) ・ 日本薬学会 第 142 年会 (2022 年 3 月 25 日～3 月 28 日) <p>また本研究成果を含む論文 1 報「Design, synthesis and evaluation of pipernonaline derivatives based on antiausterity strategy (仮題)」を執筆中である。</p>																													
経費の 執行状況	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="336 1323 826 1373">区 分</th> <th data-bbox="831 1323 1129 1373">執行額 (円)</th> <th data-bbox="1134 1323 1458 1373">備 考</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="336 1379 826 1429">【物品費】</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 1435 826 1485">消耗品 (有機合成用)</td> <td data-bbox="831 1435 1129 1485">357,693 円</td> <td data-bbox="1134 1435 1458 1559">(有機合成試薬、有機溶剤、ガラス器具、NMR チューブ等)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 1565 826 1615">消耗品 (細胞毒性評価用)</td> <td data-bbox="831 1565 1129 1615">441,716 円</td> <td data-bbox="1134 1565 1458 1702">(合成品の細胞毒性評価を行うために必要な試薬および器具等)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 1709 826 1758">エタノール (有機合成試薬)</td> <td data-bbox="831 1709 1129 1758">591 円</td> <td data-bbox="1134 1709 1458 1758">【執行予定】</td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 1765 826 1814">【旅費】</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 1821 826 1870">【謝金】</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 1877 826 1926">【その他】</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 1933 826 2132" style="text-align: center;">合計</td> <td data-bbox="831 1933 1129 2132" style="text-align: center;">800,000 円</td> <td data-bbox="1134 1933 1458 2132"></td> </tr> </tbody> </table>	区 分	執行額 (円)	備 考	【物品費】			消耗品 (有機合成用)	357,693 円	(有機合成試薬、有機溶剤、ガラス器具、NMR チューブ等)	消耗品 (細胞毒性評価用)	441,716 円	(合成品の細胞毒性評価を行うために必要な試薬および器具等)	エタノール (有機合成試薬)	591 円	【執行予定】	【旅費】			【謝金】			【その他】			合計	800,000 円			
区 分	執行額 (円)	備 考																												
【物品費】																														
消耗品 (有機合成用)	357,693 円	(有機合成試薬、有機溶剤、ガラス器具、NMR チューブ等)																												
消耗品 (細胞毒性評価用)	441,716 円	(合成品の細胞毒性評価を行うために必要な試薬および器具等)																												
エタノール (有機合成試薬)	591 円	【執行予定】																												
【旅費】																														
【謝金】																														
【その他】																														
合計	800,000 円																													

