

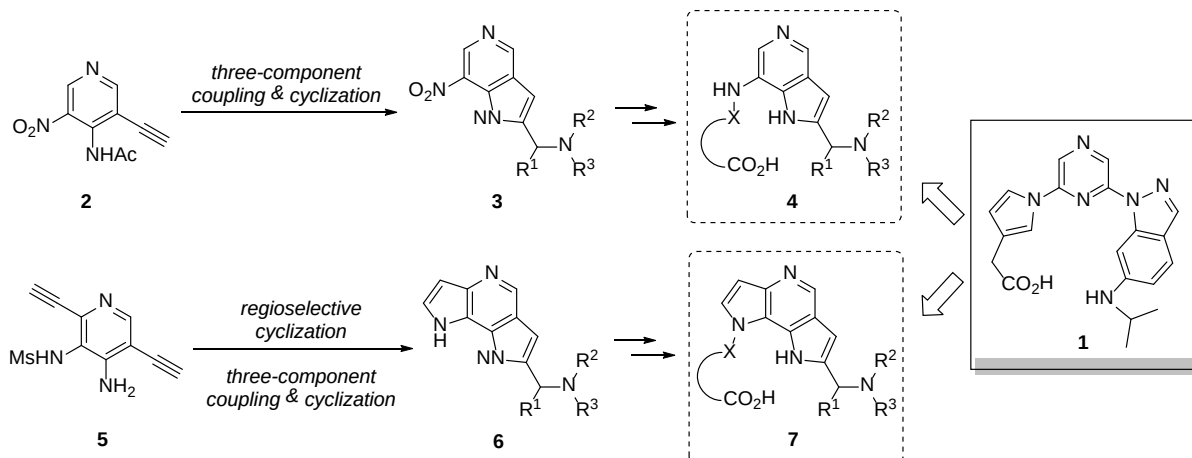
京都大学	博士 (薬科学)	氏名	侯 増輝
論文題目	Development of Novel Protein Kinase CK2 Inhibitors with Nitrogen Heterocyclic Scaffolds (含窒素複素環骨格を有する新規プロテインキナーゼ CK2 阻害剤の開発研究)		

(論文内容の要旨)

プロテインキナーゼ CK2 は、広範な組織で発現が認められるセリン／スレオニンキナーゼであり、多くの細胞内シグナル伝達に関与している。近年、CK2 が細胞増殖の促進とアポトーシスの抑制を含む複数の機能により腫瘍増殖に関与することが報告されている。著者は、CK2 を標的とする癌治療薬創製のための基盤研究として、新規 CK2 阻害剤の開発研究を行った。

第1章:アザインドール骨格を有する新規 CK2 阻害剤テンプレートの開発 (Scheme 1)

著者は、既知の CK2 阻害剤 **1** と CK2 との複合体結晶構造解析、並びに **1** の構造活性相関研究より得られた情報に基づいて、アザインドール骨格またはピロロアザインドール骨格を有する新規 CK2 阻害剤テンプレート **4** および **7** をデザインし、所属研究室で開発された連続的銅触媒三成分マンニヒ型カップリングー環化反応を基盤とする効率的合成法を開発した。合成したアザインドール誘導体の CK2 阻害活性の評価を行った結果、良好な阻害活性を有するリード化合物を得るには至らなかった。

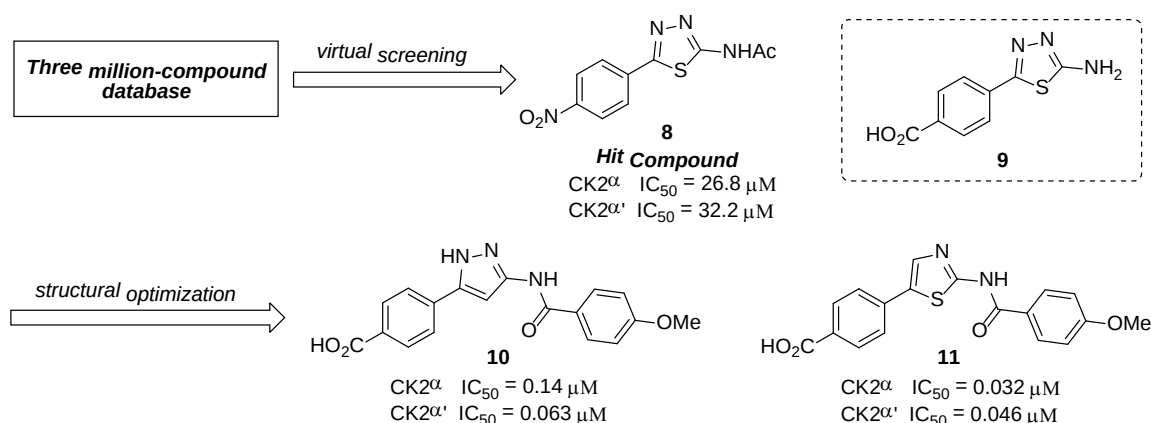


Scheme 1. Design and synthesis of novel CK2 inhibitor templates **4** and **7** with azaindole or pyrroloazaindole scaffolds.

第2章:フェニルアゾール骨格を有する新規 CK2 阻害剤の開発 (Scheme 2)

第1章における検討をふまえ、計算化学的アプローチを利用したドラッグデザインと構造展開を行った。共同研究者による約 300 万化合物のデータベースを用いたバーチャルスクリーニングにより、中程度のCK2 阻害活性を有するヒット化合物 **8** が見出された。さらに、X線結晶構造解析により、CK2 α と誘導体 **9** の複合体の結合様式が解明された。著者は、複合体結晶構造より得られた情報に基づき、フェニルアゾール型CK2 阻害剤の構造最適化を行った。その結果、強力なCK2 阻害活性を有するフェニルアゾール誘導体 **10** [IC₅₀ (CK2 α) = 0.14 μ M] と **11** [IC₅₀ (CK2 α) = 0.032 μ M] を見出した。このうち、ピラゾール誘導体 **10** には顕著な抗癌活性は認められな

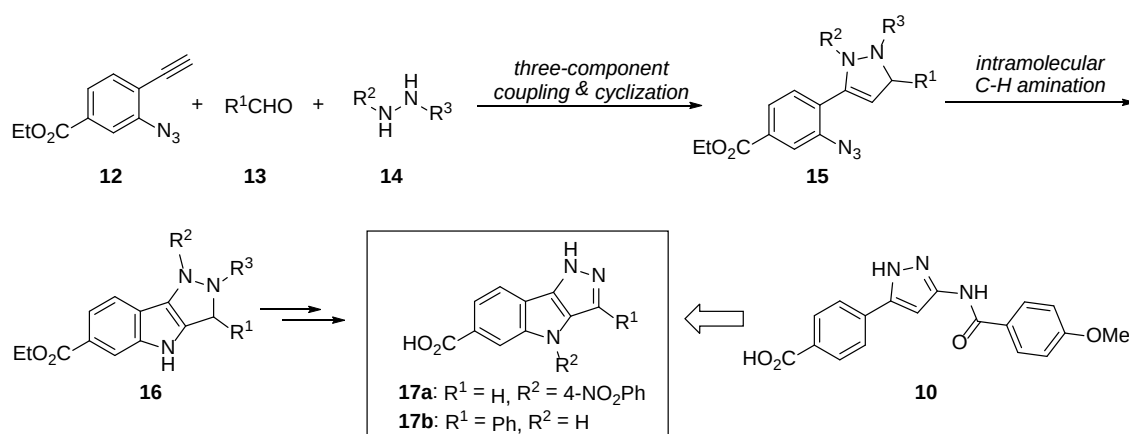
かったが、チアゾール誘導体 **11** は肺癌細胞A549、結腸直腸癌細胞HCT-116 及び乳癌細胞MCF-7 に対してリード化合物 **1** の 10 倍以上の強い抗癌活性を示した。



Scheme 2. Identification of the potent CK2 inhibitors **10** and **11** by the structural optimization of the hit compound **8**

第3章:ピラゾロインドール骨格を有する新規 CK2 阻害剤テンプレートのデザインと合成 (Scheme 3)

以前所属研究室が実施した既知 CK2 阻害剤 **1** (Scheme 1) に関する構造活性相関研究により、CK2 阻害活性には分子全体の平面構造が活性発現に必須であることが明らかにされた。この知見に基づき、第2章で同定されたフェニルピラゾール誘導体 **10** をリード化合物として、ピラゾロインドール骨格を有する阻害剤候補化合物 **17** をデザインした。本誘導体は、縮環骨格により平面構造が固定化されるため、CK2 阻害活性の向上が期待できると考えた。所属研究室で開発された金触媒三成分環形成反応による多置換ジヒドロピラゾール誘導体構築法を基盤として、ピラゾロインドール骨格の効率的合成法を開発し、種々の候補化合物を合成した。得られた各種誘導体の CK2 阻害活性の評価を行った結果、良好な阻害活性が認められた候補化合物を見出すことに成功した。



Scheme 3. Design and synthesis of CK2 inhibitors **17** with pyrazoloindole scaffolds.

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

著者はプロテインキナーゼ CK2 を標的とする癌治療薬の創製を目的として、新規 CK2 阻害剤の開発研究を行った。

最初に著者は、既知のピラジン母核を有する CK2 阻害剤と CK2 との複合体結晶構造解析、並びにその構造活性相関研究より得られた情報に基づいて、アザインドール骨格またはピロロアザインドール骨格を有する新規 CK2 阻害剤テンプレートをデザインし、銅触媒三成分マンニッヒ型カップリングー環化反応を基盤とする効率的合成法を開発した。合成したアザインドール誘導体の CK2 阻害活性の評価を行った結果、良好な活性を示すリード化合物を見出すことはできなかった。

続いて著者は、計算化学的アプローチを利用した新規骨格を有する CK2 阻害剤の探索を行った。バーチャルスクリーニングにより見出されたヒット化合物の構造最適化を行うことにより、強力な CK2 阻害活性を有するフェニルチアゾール誘導体及びフェニルピラゾール誘導体の同定に成功した。特に、フェニルチアゾール誘導体は各種の癌細胞に対して強力な細胞増殖抑制活性と高い CK2 選択性を示し、癌治療薬の候補化合物として期待できる。

最後に著者は、同定されたフェニルピラゾール誘導体の CK2 阻害活性の向上を目的として、ピラゾロインドール骨格を有する新規阻害剤候補化合物をデザインした。金触媒三成分環形成反応による多置換ジヒドロピラゾール誘導体構築法を基盤として、ピラゾロインドール骨格の効率的合成法を開発し、種々の候補化合物を合成した。得られた各種誘導体の活性評価を行った結果、良好な阻害活性を示す CK2 阻害剤を見出すことに成功した。

以上、著者は X 線結晶構造解析または計算化学を利用したドラッグデザインと構造展開を行うことにより、新規骨格を有する CK2 阻害剤の同定に成功した。これらの研究は、CK2 阻害剤の構造最適化研究及び CK2 を標的とする癌治療薬の開発研究に有用な知見を提供すると判断される。

よって本論文は博士(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、平成25年2月22日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 平成 25 年 7 月 1 日以降