

新規な Hsp90 阻害剤ラディシコール誘導体の創薬研究

Synthesis and Evaluation of Radicicol Derivatives, Novel Hsp90 Inhibitors

○井野 洋二¹, 網城 宣善², 我妻 勉², 宮田 真由美², 小川 はる美², 秋山 忠和², 鳴海 宏明², 曾我 史朗², 塩津 行正², 秋永 士朗², 村形 力²(¹協和発酵工業 医薬研究セ 創薬化学研,²協和発酵工業 医薬研究セ)

分子シャペロンHsp90ファミリーは、正常細胞の癌化および癌細胞の増殖・生存に関与しているv-src, Raf-1, EGFR, ErbB2, Cdk4, estrogen receptor等の多くの細胞内シグナル分子に結合し、それらの機能を制御していることから、Hsp90の阻害剤は新しいタイプの抗癌剤として期待される。我々は、微生物代謝産物由来のv-srcチロシンキナーゼ阻害剤、radicicolの創薬研究を進めていく過程で、radicicolおよびそのオキシム誘導体がHsp90の新しい阻害剤であることを見出した(米国NCIとの共同研究)。更なる構造の最適化を行った結果、KF58333およびその周辺誘導体が、強い細胞増殖抑制活性およびHsp90阻害活性を持つことを見出した。また、KF58333はin vivo抗腫瘍モデルにおいて、強い抗腫瘍活性を示した。

本シンポジウムでは、radicicolのオキシム誘導体の合成と構造活性相関ならびに抗腫瘍データについて報告する。

