

28TG-am09

構造に基づいた薬物設計による Chk1 阻害剤の開発研究

○館林 奈々¹, 佐古 友希¹, 長田 亜希子², 市川 聡¹, 松田 彰¹ (¹北大院薬, ²大鵬薬品工業)

【目的】細胞周期には 2 つの DNA 修復機構 (G1/S および G2/M checkpoint) が存在する。癌細胞の約 50% では G1/S checkpoint が機能しておらず、DNA 修復を G2/M checkpoint に依存している。Checkpoint kinase 1 (Chk1) は、G2/M checkpoint に関与するプロテインキナーゼであり、Chk1 阻害剤は既存の DNA 傷害性抗癌剤の増感剤となり得る。そこで、我々は効率的な新規 Chk1 阻害剤開発を行うことにした。

【方法・結果】現在第 1 相臨床試験が行われている Chk1 阻害剤 UCN-01 と、より単純な骨格の isogranulatimide の構造に基づき pyrrolo-[3,4,-c]carbazole-1,3-dione 骨格を母核として分子設計を行った。Chk1 の X 線結晶構造とバーチャルスクリーニングを積極的に利用し、UCN-01 の 8.5 倍の阻害活性 ($IC_{50} = 2.8 \text{ nM}$) を有する **1** を見出した。現在、Chk1 に対する選択性と水溶性の向上を目指した誘導体合成を検討している。

