

# 29K-am03S

低酸素・低栄養を特徴としたがん微小環境を標的とするピグアニド誘導体の構造活性相関研究

○成瀬 康介<sup>1</sup>, 奥田 健介<sup>1</sup>, 榎本 幸浩<sup>1</sup>, 平山 祐<sup>1</sup>, 永澤 秀子<sup>1</sup>(<sup>1</sup>岐阜薬大)

【目的】我々は、低酸素・低栄養を特徴とするがん微小環境における適応反応を標的とする新しいがん治療薬の創製を目指している。そこで、低栄養による小胞体ストレスで誘導される UPR (unfolded protein response) 系と低酸素で誘導される HIF-1 (hypoxia inducible factor-1) 伝達系に着目し、これら 2 つのストレス応答系に対する抑制作用を指標として低酸素及び低栄養下で特異的に作用するピグアニド系抗がん薬の構造活性相関に関する検討を行った。

【方法】UPR 阻害作用が報告されている phenformin をリードとして種々の誘導体を合成し、HIF-1 応答配列又は ER ストレス応答配列プロモーターを有する低酸素又は低栄養応答ルシフェラーゼアッセイ系による一次スクリーニングを行った。さらに阻害活性を示した化合物について低栄養選択的細胞毒性、HIF-1 及び UPR 関連遺伝子の発現 (HIF-1 $\alpha$ , GRP78, GLUT-1, spliced XBP-1, VEGFA) への影響、鶏卵漿尿膜法による *in vivo* 血管新生阻害作用について検討した。

【結果】phenformin をリードとして、リンカーメチレン鎖、ピグアニド部位、及びベンゼン環の置換基に関する構造展開を行った。メチレン鎖の検討では  $n=2$  において、最大の活性を示し、ピグアニド部位を guanidino 基に変換した GPU-231 は phenformin に匹敵する活性を示した。また、ベンゼン環の *p*-位にアルキル基、OH 基を導入したところ活性が低下し、MeO 基を導入したところ、低栄養選択性が低下した。さらに *o*-位に Cl 基を導入した GPU-469 は、phenformin と比較して約 10 倍の低栄養選択的細胞毒性を示し、HIF-1 応答及び UPR 抑制においても、phenformin より強い阻害を示した。

