

# 28S-am10S

p53 活性化作用を有する 2-aminobenzenethiol 誘導体の探索研究

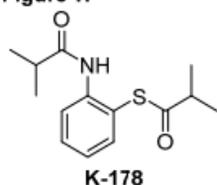
○竹本 涼穂<sup>1</sup>, 松浦 佳宏<sup>1</sup>, 井上 涼佑<sup>1</sup>, 江成 政人<sup>2</sup>, 大石 真也<sup>3</sup>, 藤井 信孝<sup>3</sup>, 長岡 康夫<sup>1</sup>, 上里 新一<sup>1</sup>, 住吉 孝明<sup>1</sup> (関西大化学生命工,<sup>2</sup>国立がん研セ,<sup>3</sup>京大院薬)

【目的】がん抑制因子である p53 は、がん細胞において変異やネガティブレギュレータータンパク質 Mdm2, Mdmx 等との結合により不活性化されている。例えば、網膜芽細胞腫等のがんで Mdmx が過剰発現していることが確認されており、p53-Mdmx 阻害剤は有用な抗がん剤になることが期待できる。そこで、p53-Mdmx 阻害作用を有する化合物の探索を目的として、当研究室で構築した化合物ライブラリーをスクリーニングした結果、K-178 等の 2-aminobenzenethiol 誘導体が p53-Mdmx 相互作用を阻害する新規 scaffold であることを見出した(Figure 1)。本研究では、K-178 及びその誘導体の探索合成研究ならびに作用機序に関する評価を行った。

【方法】化合物 1 を各種酸クロライドでアシル化して得られた化合物 2 を NaBH<sub>4</sub> で還元してチオール体とした後にイソブチリル化し目的物 3 を得た(Scheme 1)。クリスタルバイオレット法により各化合物の細胞増殖抑制活性を測定した。

【結果・考察】合成した化合物を評価した結果、イソブチリル基が無い化合物群にもがん細胞増殖抑制作用があることを見出した。

Figure 1.



Scheme 1.

