

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：複数の作用メカニズムを同時に発現する革新的抗がん剤の開発
2. 研究開発代表者：椎名 勇（東京理科大学理学部第一部応用化学科）
3. 研究開発の成果

本事業は5年間にわたる計画からなり、東京理科大学椎名研究室の先駆的な有機合成技術を活用して様々なリダイフェン類を供給し、これらの構造薬理活性相関の調査を通じて新薬のリード化合物を探索するプロジェクトである。さらに、薬理活性を発現した新規人工抗がん剤のビオチン化を順次行ない、機能性分子のプロープとして会合タンパクの同定を試みた。また、生物学的研究を進めるとともに作用メカニズムの解析にも取り組み、新しい分子標的型治療法の開発に繋がる合成研究を展開した。

研究体制として、研究代表者はプロジェクトを推進するとともに、類縁体の供給を担当する島根大学総合理工学部の中田健也と協力して新しいリダイフェン類の合成に従事した。また、東京理科大学理工学部の池北雅彦は細胞死誘導機構に関する研究、吉見陽児はオートファジー誘導に関する研究を行った。さらに、共同研究者である徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部の森田明典は放射線防護効果に関する研究、東京電機大学理工学部の長原礼宗は細胞死誘導機構に関する研究、がん研究会がん化学療法センター分子薬理部の且 慎吾は抗がん効果判定に関する研究、長浜バイオ大学バイオサイエンス学部の水上民夫はプロテアソーム阻害活性評価に関する研究、長谷川 慎は相互作用タンパク質同定解析に関する研究、国立感染症研究所生物活性物質部の深澤秀輔は抗C型肝炎ウイルス活性評価に関する研究、東京理科大学理工学部の菅原二三男はファージディスプレイ法を用いた結合タンパク同定に関する研究をそれぞれ実施し、抗がん活性発現の機序を分子生物学的な側面から探究した。

当初の計画通り、第一世代型リダイフェンであるRID-B、RID-G、RID-H等、あるいはRID-BやRID-Gの抗腫瘍性を超える第三世代型リダイフェン類、置換様式の異なるリダイフェン類、さらには双環状構造を有するリダイフェン類を用いて担がんヌードマウスを用いた動物実験（非GLP試験）を行うため、これらの分子のグラム単位以上の大量供給を実施した。合成時はプロセス化学に対応できる手段とするため、鍵工程である複成分縮合反応、分子内縮環部形成反応、高効率脱水縮合反応、構造制御型付加・縮合反応等のスケールアップ時の条件最適化を同時に行い、150種を超えるライブラリーの構築に成功した。次いで、ここで大量供給を可能とした化合物を用いて担がんヌードマウスを用いた動物実験ならびに安全性試験を実施する事前検討として、入手した化合物の39系統固形がん細胞を用いた抗腫瘍活性試験（JFCR39細胞株試験）をがん研究会の且 慎吾が実施した。その他の薬理活性試験については、例えばエストロゲン非保有白血病細胞を用いた抗腫瘍活性試験等は東京電機大学理工学部の長原礼宗らが分担して研究代表者をサポートした。JFCR39細胞株の中で特定のリダイフェンに感受性を示した細胞株のうち、*in vivo*（ヌードマウス皮下）で良好な造腫瘍性を示すがん細胞を選びヌードマウス皮下に移植し、担癌マウスを作製した。作製した担癌マウスに、一定の投与量で合成薬剤を5日間連続投与し、投与開始から17日間にわたって腫瘍増殖およびヌードマウスの体重変化を計測した。その結果、1mg/kg投与群でコントロール（0.1%エタノール）投与群に比べて相対腫瘍増殖率が大幅に減少し、*in vivo*試験での安全性ならびに有意な腫瘍増殖の抑制が認められた。

以上の研究を通じ、開始年度の計画時に立案した(i)実用的な薬剤供給に耐え得る優れた合成プロセスの開発、ならびに(ii)担がんマウスモデルで有効性を示すリード化合物の発見という2点において、前者では効率の高い様々な有機合成技術の確立に成功するとともに、後者についても安全性を示す抗がん剤リード物質の創出が実現できた。これにより非GLP試験をクリアする複数の抗腫瘍活性薬が発見され、本プロジェクトの主目的を完遂した。