

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：「がん関連遺伝子産物の転写後発現調節を標的とした治療法の開発」
(Rac 活性化機構を標的としたがん細胞の浸潤・転移を抑制する低分子化合物の開発)

2. 研究開発代表者： 福井 宣規 (国立大学法人九州大学生体防御医学研究所)

3. 研究開発の成果

DOCK1 (DOCK180 とも呼ばれる) は、DHR-2 ドメインを介して Rac を活性化する新しいタイプのグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) であり、多くのがんにおいて、その発現が浸潤能や転移能、悪性度と相関することが報告されている。研究開発代表者らは、DOCK1 の発現をノックダウンすることで、乳がんの転移が抑制されることを実証した (PNAS 110:7434, 2013)。それ故、DOCK1 はがんの浸潤・転移をコントロールするための分子標的となると期待されるが、DOCK1 には免疫細胞の遊走・活性化に重要な DOCK2 という近縁分子が存在する事から、がん治療のためには選択的 DOCK1 阻害剤の開発が必須である。研究開発代表者らはこれまでに CPYPP と命名した DOCK 阻害剤を開発しているが (Chem. Biol. 19:488, 2012)、残念ながらこの化合物は DOCK1 と DOCK2 を識別することは出来ない。そこで本研究開発では、選択性や活性の点でより優れた次世代 DOCK1 阻害剤を開発することを目標とした。

本研究開発において研究開発代表者らは、約 15 万種類の化合物を対象とした *in silico* および *wet* のスクリーニングを行い、DOCK1 と DOCK2 を識別する化合物を同定し、その構造をベースに 80 種類以上の誘導体を合成し、構造活性相関 (SAR) を検討した。その結果、活性に重要な構造を明らかにすると共に、選択性を保ったまま、オリジナルの化合物より、抑制活性の優れた化合物を 10 数種類同定した。さらに、これらの化合物が、Tiam1 や Trio といった古典的な GEF に作用しない事を確認すると共に、選択性や薬効を指標に最も有望な化合物を 2 種類選定した。この化合物はいずれも、がん細胞株の浸潤を *in vitro* で顕著に抑制すると共に、マウス個体においても、がん細胞の転移をブロックした。以上より、抗がん剤リードとなる次世代 DOCK1 阻害剤の開発に道を拓いた。